

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA DERİN
TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SONER GÜLDAŞ**

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. BENGÜ YÜCENS**

DENİZLİ- 2023

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA DERİN
TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON TEDAVİSİNİN
ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SONER GÜLDAŞ**

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. BENGÜ YÜCENS**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 18.10.2021 tarih ve 2021TPF006 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2023

TEŞEKKÜR

Eğitim ve çalışmanın tüm süreçlerinde emeğini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanı hocam Doç. Dr. Bengü YÜCENS'e, uzmanlık eğitimim boyunca öğretimime katkılarının yanı sıra hayata dair de çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU, Prof. Dr. Osman ÖZDEL, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ, Prof. Dr. Gülfizar Sözeri VARMA, Prof. Dr. Selim TÜMKAYA, Doç. Dr. Ayşenur İNCİ KENAR, Doç. Dr. Tuğçe Toker UĞURLU, Dr. Öğr. Üyesi Osman TOPAK ve Dr. Öğr. Üyesi Nilgün Oktar ERDOĞAN'a; tezimin istatistiksel analizinde büyük katkı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen dostlarım Dr.Mehmet AYGÜNDÜZ, Dr. Ebru HALICI ve diğer tüm meslektaşlarıma,

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

En büyük saygıyı hak eden ve beni bugünlere getiren annem Zeynep GÜLDAŞ, babam Nevzat GÜLDAŞ ve ayrıca kardeşim İbrahim GÜLDAŞ' a teşekkür ve şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
OPİOİD KULLANIM BOZUKLUĞU.....	4
Tarihçesi	4
Epidemiyolojisi.....	5
OPİOİD KULLANIM BOZUKLUĞU ETYOLOJİSİ.....	6
Biyolojik Faktörler.....	6
Çevresel ve Sosyal Faktörler.....	12
Kororbid Durumlar.....	14
OPİOİD KULLANIM BOZUKLUĞU TEDAVİSİ.....	16
Farmakolojik Tedavi.....	16
Psikososyal Tedavi Yaklaşımları.....	19
TRANSKRANİAL MAGNETİK STİMÜLASYON.....	20
Bobin Dizaynı.....	20
Uygulama Yöntemleri.....	22
Uygulama Bölgesi.....	23
Hedefleme Metotları.....	23
Taklit TMS ve Körleme.....	24
OPİOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNDA TMS.....	26

GEREÇ VE YÖNTEM	34
ARAŞTIRMANIN EVRENİ.....	34
Dışlama Kriterleri.....	34
Güç Analizi.....	35
ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ.....	35
Katılımcılar.....	35
dTMS Prosedürü ve Müdahale Planı.....	35
VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	38
Bağımlılık Profil İndeksi Klinik Formu (BAPİ-K).....	38
Opioid Aşırme Vizüel Analog Skala (OC-VAS).....	40
Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ).....	42
Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ).....	43
Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BIS 11).....	43
Etik Kurul Onayı.....	44
Tezin Maddi Desteği.....	44
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	44
BULGULAR	46
TARTIŞMA	63
ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	75
SONUÇLAR	76
KAYNAKLAR	78
EKLER	93

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMATEM	Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi
ANOVA	Varyans Analizi
AO	Aritmetik ortalama
ASK	Anterior Singulat Korteks
ASI	Bağımlılık Şiddetini Belirleme Ölçeği
BAPİ-K	Bağımlılık Profil İndeksi Klinik Formu
BDNF	Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör
BIS-11	Barrat Dürtüsellik Ölçeği
BuN	Buprenorfin/Nalokson
BOLD	Kan oksijen seviyesi bağımlı sinyal
CRF	Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
cTBS	Devamlı teta patlaması stimülasyonu
CSP	Kortikal Sessiz Dönem
dTMS	Derin TMS
DLPFK	Dorsolateral prefrontal korteks
DSM	Ruhsal bozuklukların tanıs ve istatistiksel el kitabı
EEG	Elektroensefalografi
EMG	Elektromyografi (EMG)
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Fo8	Sekiz şekilli bobin
fMR	Fonksiyonel Manyetik Rezonans görüntüleme
GABA	Gama Aminoasit Bütirik Asik
H	Halo bobin
HADÖ	Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HCA	Halo dairesel montaj bobin
HDDÖ	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
ICI	İntracortical inhibisyon
ICF	İntracortikal fasilitasyon
IFG	İnferior Frontal Girus
IQR	Çeyrekler açıklığı
Ms	Milisaniye
MT	Motor eşik
MEP	Motor uyarılma potansiyel
M1	Kortikal Motor şeridi
MR	Magnetik Rezonans Görüntüleme
mPFC	Medikal Prefrontal Korteks
MATT	Michigan Alkolizm Tarama Testi
MAÖ	Madde aşırme ölçeği
Med	Medyan değer
Min-max	Minimum maksimum değerler
NAcc	Nucleus Akkumbens

NMDA	N-Metil D-Aspartat
OFK	Orbitofrontal Korteks
OC-VAS	Opioid Aşerme Vizüel Analog Skala
ppTMS	Eşleştirilmiş darbe TMS
PFK	Prefrontal Korteks
PAÖÖ	Penn Alkol Aşerme Ölçeği
rppTMS	Tekrarlanan eşleştirilmiş darbe TMS
rTMS	Tekrarlayan TMS
spTMS	Tekli atım TMS
sgASK	Subgenual Anterior Singulat Korteks
SOCRATES	Değişime Hazır Olma ve Tedavi İsteği Ölçeği
SCID 1	DSM IV TR için yapılandırılmış klinik görüşme formu
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
SS	Standart sapma:
TBS	Theta Burst Stimülasyon
TENS	Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonun
TMS	Transkranial magnetik stimülasyon
VTA	Ventral Tegmental Alan

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	Consort diyagramı	37
Şekil 2	Opiooid aşırme vizüel analog skala skorlarının ortalamasının zamana göre değışimin grafikte gösterimi	52
Şekil 3	Buprenorfin nalokson tedavilerinin doz ortalamasının zamana göre değışimin grafikte gösterimi	53
Şekil 4	Sadece opiooid kullanımı olan hastaların opiooid aşırme vizüel analog skala skorlarının zamana göre değışimin grafikte gösterimi.....	61
Şekil 5	Sadece opiooid kullanımı olan hastaların buprenorfin nalokson tedavilerinin doz ortalamasının zamana göre değışimin grafikte gösterimi.....	62

TABLÖLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	Opiooid kullanım bozukluğunda yapılan TMS çalışmaları.....	33
Tablo 2	Aktif ve plasebo grupların sosyodemografik verileri.....	46
Tablo 3	Aktif ve plasebo grupların Bağımlılık Profil İndeksi skorları.....	47
Tablo 4	Aktif ve plasebo grupların başlangıçta ve takiplerdeki buprenorfin nalokson dozlarının ortalaması ve karşılaştırılması.....	48
Tablo 5	Aktif ve plasebo grupların başlangıçta ve takiplerdeki HDDÖ, HADÖ, BIS-11 skorlarının ortalaması ve karşılaştırılması.....	49
Tablo 6	Aktif ve plasebo grupların süreçteki takiplerde Opiooid aşırme Vizüel analog skala skorlarının değişimlerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 7	Aktif ve plasebo grupların süreçteki buprenorfin nalokson dozu değişimlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 8	Aktif ve plasebo grupların HDDÖ, HADÖ ve BIS-11 skorlarının değişimlerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 9	Tüm gruptaki hastaların OC-VAS, HDDÖ, HADÖ, BIS-11 skorlarının takip süresinin sonuna kadar değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	54
Tablo 10	Sadece opiooid kullanımı olan hastaların sosyodemografik verileri....	55
Tablo 11	Sadece opiooid kullanımı olan hastaların OC-VAS, HDDÖ, HADÖ, BIS-11 skorlarının başlangıç durumuna göre farklarının karşılaştırılması.....	56
Tablo 12	Sadece opiooid kullanımı olan hastaların OC-VAS, HDDÖ, HADÖ, BuN doz değişimleri ve BIS-11 skor değişimlerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo 13	Sadece opiooid kullanımı olan hastaların OC-VAS, HDDÖ, HADÖ, BIS-11 skorlarının takip süresinin sonuna kadar değişimlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	60

ÖZET

Opioid Kullanım Bozukluğu Olan Hastalarda Derin Transkranial Manyetik Stimülasyon Tedavisinin Etkinliği

Dr. Soner GÜLDAŞ

Opioid Kullanım Bozukluğu olan hastaların remisyon sürecinde dahi yaşadıkları ve uzun yıllar boyunca süregelen bir belirti olan aşırma, relapsların en sık nedenidir. Tedavinin en önemli ayağı ise relapsların önlenmesidir. Bu amaçla farmakolojik ve psikoterapötik tedaviler günümüzde uygulanmakta olup relapsların önlenmesi amacıyla yeni tedaviler geliştirilmektedir. Bir non-invaziv beyin uyarım yöntemi olan transkranial manyetik stimülasyon (TMS) tedavisi son zamanlarda bu amaçla geliştirilmeye çalışılan tedavilerden birisidir. Bu çalışmada Opioid Kullanım Bozukluğu olan hastaların aşırma düzeylerinin azaltılması amacıyla derin TMS(dTMS) tedavisi uygulanmıştır. Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri, Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi (AMATEM) bölümünde, Opioid Kullanım Bozukluğu tanısı ile tedavi görmekte olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 55 hasta, 2 paralel gruba rastgele ayrılmıştır. Çift kör bir şekilde bir gruba aktif dTMS tedavisi uygulanırken, diğer gruba taklit TMS uygulanmıştır. Hastalar çalışmaya dahil oldukları süre boyunca arındırma döneminde başlanan buprenorfin/naloksan(BuN) idame tedavilerini kullanmaya devam etmiştir. Aktif gruptaki hastalara günde 2 seans, 2 hafta boyunca, haftada 5 gün toplam 20 seans sol dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFK) çift konik bobin aracılığıyla dTMS tedavisi uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların opioid aşırma düzeyleri hastalara uygulanan Opioid Aşırma Vizüel Analog Skala(OC-VAS) ölçeği ile klinik müdahaleden önce, klinik müdahalenin 1. haftasında, klinik müdahale bitimi olan 2. haftada ve klinik müdahale sonrası 1. ay ve 2. ayda değerlendirilmiştir. Hastaların depresyon, anksiyete ve dürtüsellik düzeyleri Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BIS-11) kullanılarak uygulanan klinik müdahaleden önce, klinik müdahale bitimi olan 2. haftada ve klinik müdahale sonrası 2. ayda değerlendirilmiştir. Çalışma boyunca Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri, AMATEM bölümünde tedavisini ve takibini sürdürmekte olan ve idrarda uyuşturucu testi veren hastaların idrarda opiat metaboliti sonuçları da incelenmiştir. Çalışmanın sonunda aktif gruptan 9 hasta, plasebo gruptan 7 hasta

Çalışmadan ayrılmıştır. Aktif TMS alan ve uygulanan klinik müdahaleyi tamamlayan 21 hasta ile taklit TMS alan 18 hasta ile çalışma sonlandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen ve klinik müdahaleyi tamamlayan hastaların tedaviden önceki, tedavinin sonundaki ve 2 aylık takip sonrasındaki aşerme seviyeleri, depresyon, anksiyete ve dürtüsellik düzeyleri değerlendirildiğinde hem aktif hem de taklit gruptaki hastaların tedavi öncesindeki aşerme, depresyon, anksiyete ve dürtüsellik düzeylerine göre tedavi sonundaki ve 2. aydaki aşerme, depresyon, anksiyete ve dürtüsellik düzeylerinin hem aktif ve taklit TMS gruplarında anlamlı olarak daha düşük olduğu ancak aktif ve taklit TMS gruplar arasında aşerme, depresyon, anksiyete ve dürtüsellik düzeylerindeki azalma miktarının istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır. Çalışmanın diğer aşamasında çalışmaya dahil edilen hastalarda opioidin yanı sıra esrar, kokain, amfetamin gibi diğer maddeleri de ayda birden daha sık kullanan hastalar dışlanıp sadece opioid kullanan hastaların verileri analiz edilmiştir. Sadece opioid kullanan hastalardan 13' aktif dTMS, 11'i ise taklit TMS almıştır. Bu alt grubun verileri analiz edildiğinde aktif dTMS alan gruptaki hastaların tedavi öncesine göre 2. ayın sonuna kadar olan süreçteki aşerme puanlarındaki düşmenin taklit TMS grubundaki hastalara göre anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. Opioid kullanım bozukluğu olan hastalarda dTMS tedavisi henüz yeterince çalışılmamış bir alan olup bu çalışma opioid kullanım bozukluğu olan hastalarda çift konik bobin ile dTMS tedavisinin etkinliğini araştıran ilk çalışma olup bu tedavi yönteminin etkinliğinin belirlenebilmesi için daha fazla alışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: opioid, aşerme, transkranial; manyetik; stimlasyon, depresyon, anksiyete, dürtüsellik

ABSTRACT

Efficacy of Deep Transcranial Magnetic Stimulation Therapy in Patients with Opioid Use Disorder

Dr. Soner GÜLDAŞ

Craving, a symptom that patients with Opioid Use Disorder experience even during remission and persists for many years, is the most common cause of relapses. The most important pillar of treatment is the prevention of relapses. For this purpose, pharmacologic and psychotherapeutic treatments are already in use and new treatments are being developed to prevent relapses. Transcranial magnetic stimulation (TMS), a non-invasive brain stimulation method, is one of the treatments that have recently been developed for this purpose. In this study, deep TMS (dTMS) treatment was applied to reduce the craving levels of patients with Opioid Use Disorder. In Pamukkale University Psychiatry, Alcohol and Substance Abuse Treatment Center (AMATEM), 55 patients with Opioid Use Disorder who agreed to participate in the study were randomly divided into 2 parallel groups. One group received active dTMS treatment in a double-blind manner, while the other group received sham TMS. Patients continued to use buprenorphine/naloxan (BuN) maintenance treatments started during the washout period during the study period. Patients in the active group received dTMS treatment via a double conical coil to the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) for 2 sessions per day, 5 days a week for 2 weeks, for a total of 20 sessions. The opioid craving levels of the patients included in the study were evaluated with the Opioid Craving Visual Analog Scale (OC-VAS) scale administered to the patients before clinical intervention, at the 1st week of clinical intervention, at the 2nd week after clinical intervention, and at the 1st and 2nd month after clinical intervention. Depression, anxiety and impulsivity levels of the patients were evaluated using Hamilton Anxiety Rating Scale (HADÖ), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Barratt Impulsivity Scale (BIS-11) before the clinical intervention, at 2 weeks after the clinical intervention and at 2 months after the clinical intervention. Urinary opiate metabolite results of patients who were being treated and followed up in Pamukkale University Psychiatry, AMATEM department and who gave a urine drug test were also examined throughout the study. At the end of the study, 9 patients from the active group and 7 patients from the placebo group left the study. The study was terminated

with 21 patients who received active TMS and completed the clinical intervention and 18 patients who received sham TMS.

When the craving levels, depression, anxiety and impulsivity levels of the patients who were included in the study and completed the clinical intervention before the treatment, at the end of the treatment and after 2 months of follow-up were evaluated, it was found that the craving, depression, anxiety and impulsivity levels at the end of the treatment and at 2 months were significantly lower in both active and sham TMS groups compared to the craving, depression, anxiety and impulsivity levels of the patients in both active and sham groups before the treatment. It was found that the levels of craving, depression, anxiety and impulsivity were significantly lower in both active and sham TMS groups, but the amount of decrease in craving, depression, anxiety and impulsivity levels between active and sham TMS groups did not show a statistically significant difference.

In the other phase of the study, patients who used other substances such as cannabis, cocaine, amphetamine, etc. in addition to opioids more than one times a month were excluded and the data of only opiate users were analyzed. Among the patients who used only opiates, 13 received active dTMS and 11 received sham TMS. When the data of this subgroup were analyzed, it was found that the decrease in the craving scores of the patients in the active dTMS group until the end of the 2nd month compared to the pre-treatment period showed a significant difference compared to the patients in the sham TMS group. dTMS treatment in patients with opioid use disorder is a field that has not yet been sufficiently studied and this is the first study investigating the efficacy of dTMS treatment with double conical coil in patients with opioid use disorder and more studies are needed to determine the efficacy of this treatment method

OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA DERİN TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

GİRİŞ

Opioidler, kişilerin olumsuz sonuçlara rağmen bunları kullanmaya devam etme olasılığını artıran öfori duyguları üretir. Opioid kullanım bozukluğu; sakatlık, nüksler ve ölüm gibi ciddi potansiyel sonuçları olan kronik bir bozukluktur (1). Klinik belirtileri arasında amaçlanandan daha fazla bir miktarda madde kullanmak, opioid kullanımı için güçlü bir isteğin olması, bırakmakta başarısızlıkların olması, sosyal ve kişiler arası ilişkilerde sorunların olması, tolerans ve yoksunluk belirtileri bulunmaktadır (2).

Opioid kullanım bozuklukları dünya genelinde 16 milyondan fazla, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 2.1 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir ve dünya genelinde her yıl opioidlere bağlı 120.000'den fazla ölüm gerçekleşmektedir (3). Dünya genelinde en az bir kez opiat kullanan kişi sayısının 15-21 milyon olduğu bildirilmektedir. Bu kullanıcıların yarısından çoğu Asya'da yaşamaktadır. En yüksek kullanım yaygınlığı olan ülke Afganistan'dır. 15-64 yaş arası nüfusta yaşam boyu opiat kullanım yaygınlığı Afrika'da %0.2-0.5, Amerika'da %0.4, Asya'da %0.3-0.5 Avrupa'da %0.6-0.7'dir. Pek çok ülke sorunlu opiat kullanıcılarını, opiat da kullanan 'Çoklu Madde Kullanıcısı' olarak bildirmektedir(4). Ülkemizde yaşam boyu uyuşturucu madde kullanımı erkeklerde %3.5, kadınlarda %2.6, evli olanlarda %2.4, bekar olanlarda %3.8, 15-24 yaş arası %2.9, 25-44 yaş arası %2.5 olarak saptanmıştır(5). Ülkemizde opioid kullanım yaygınlığı ile ilgili olarak yakın zamanlı bir epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır(6).

Opioid Kullanım Bozukluğunun etiyolojisi çok yönlüdür. Bağımlılık ve madde kötüye kullanımı biyolojik, çevresel, genetik ve psikososyal faktörlerin bir ürünüdür(7). Bozukluğun ortaya çıkmasında ve sürdürülmesinde madde etkisi, çevresel etki, bireysel etki, ailesel etki, akran etkisi ve genetik etkinin her biri belirli oranlarda etkiliyken, ne oranda etkili oldukları net olarak ortaya konamamıştır(4).

Opioid Kullanım Bozukluğu hastaları için birinci basamak tedavi genellikle bir opioid agonisti veya antagonist ile farmakoterapi ve ek psikososyal tedaviden

oluşur(8). Yoksunluk döneminde ise yoksunluk belirtilerine yönelik ek farmakolojik tedavi seçenekleri de bulunmaktadır(9). Psikososyal tedavileri arasında davranışçı terapiler, psikodinamik yönelimli psikoterapiler, kendine yardım grupları, grup ve aile terapileri, rehabilitasyon programları, toplumsal destek tedavisi bulunmaktadır(10). Bunun haricinde çeşitli somatik sağaltım yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. TMS tedavisi ise halen bu amaçla geliştirilmeye çalışılan tedavilerden birisidir(11,12).

TMS; 1985 yılında Barker ve ark."ları tarafından bilim dünyasına kazandırılan, serebral korteks üzerinde noninvaziv olarak çalışılmasına imkân tanıyan, nörofizyolojik etki sağlayan bir araçtır(13). Başlangıçta insanlarda kortikospinal yol gibi sinir yayılımını girişimsel olmayan şekilde araştırmak için tanıtılan TMS'nin, zaman içerisinde klinik nöropsikiyatride kullanımı yaygınlaşmıştır(14). TMS elektromanyetik indüksiyon prensibiyle çalışır ve beyne uygulanan manyetik atımlar, kullanılan bobinin düzlemine paralel şekilde ve yüzeyden kortikal ve subkortikal nöronlarda aksiyon potansiyeli üretebilecek büyüklükte elektrik akımları üretir. Kullanılan bobinin çeşidine göre yüzeysel ve ya derin, uygulanan manyetik atımların frekansına bağlı olarak uyarıcı ve ya inhibe edici, atım sayısına göre; tekli atım, eşli atım, dörtlü atım, tekrarlayan atım, teta patlaması şeklinde uygulanabilmektedir. H bobin ve Çift konik bobin ile derin uyarılar verilebilirken, sekiz şekilli bobin ile yüzeysel uyarılar verebilmektedir. Art arda verilen çoklu TMS atımlarına rTMS denir(15–17). Etki mekanizması net olarak bilinmese de nörotransmitterler, reseptörler ve sinaptik plastisite üzerinde, genetik mekanizmalar üzerinde, glial hücreler üzerinde ve nöronal ölümü önlemek üzerinde, nörotrofik faktörler üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir(18). Psikiyatride; depresyonda ve bipolar bozuklukta, obsesif kompulsif bozuklukta, anksiyete bozukluğunda şizofrenide, demansta ve madde kullanım bozukluklarında kullanılmakta ve çalışılmaktadır(15). TMS tedavisi madde kullanım bozukluklarından; nikotin bağımlılığı, kokain, alkol bağımlılıkları ve opioid ve esrar bağımlılığında çalışılmıştır (19–22). Bağımlılıkla ilgili çalışmalarda beyin hedef bölgeleri DLPFK, superior frontal gyrus, dorsal anterior singulat kortek, lateral prefrontal korteks, insula, medial prefrontal korteks olmuştur (18,23–26). Opioid kullanım bozukluğunda rTMS uygulanan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (19,27).

Bu çalışmada çift konik bobin kullanılarak sol DLPFK'ye, 10 Hertz frekansında, toplam 20 seans, 3000 atım/gün uygulanan dTMS tedavisinin opioid kullanım bozukluğu olan hastalarda, aşerme, depresyon, anksiyete ve dürtüsellik belirtilerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU

Opioid Kullanım Bozukluğu, opioid içeren maddeler için sürekli bir istek duymanın olduğu, fiziksel ve/veya psikolojik bozukluğa rağmen kullanmaya devam etmenin olduğu, kullanımla artan tolerans ve opioidleri bıraktıktan sonra yoksunluk belirtileri ile karakterize edilen bir madde kullanım bozukluğudur(2).

Tarihçesi

Yüzyıllar boyunca afyon bitkisi olan Papaver Somniferum; sevinç bitkisi olarak anılmış ve öfori hissinden dolayı eğlence amaçlı kullanılmıştır. Günümüzden 5000 yıl kadar önce Mezopotamya coğrafyasında kullanıldığı tarihsel olarak kanıtlanmıştır. 8000 yıl kadar önceki bir Sümer ideogramı, Afyon bitkisini tanımlamıştır. Milattan önce 1552'ye tarihlenen bir papirusta Mısırlı bir doktorun opioid türevlerini yüzlerce iksir içinde tıbbi ihtiyaçlar için kullanımını anlatmıştır. Bazı antik topluluklarda rutin olarak kullanıldığı da bilinmektedir. Galen antik Yunandaki politik liderlerin opioid içeren karışımlarının kalitelerini ayırt edebildiğini gözlemlemiştir. Opioidlerin neden olduğu toksisite Milattan önce 2. Yüzyıl civarlarında Arap, Yunan ve Romalılar tarafından kayıt edilmiştir. Milattan sonra 55. yılda Roma imparatoru Nero, Brittanikusu opioid ile zehirleyerek tahttan indirmiştir. Milattan önce 460 yılına kadar, Hipokrat tarafından ağrı kesici olarak ve diğer tıbbi durumlar için kullanılmıştır. 16. Yüzyılda Alman ve İngiliz doktorlar tarafından ağrı kesici olarak ve ya bazı psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmıştır(28). Osmanlı Devletindeki önemli doktorlardan 'Salih bin Nasrallah Ibn Sallum' yazdığı tıp kitabı olan 'al- Bayan fi al-Human (İnsan Vücudunun Önemli Ölçümleri)' adlı eserinde opiumun öksürük ve çeşitli ağrıları içeren tıbbi durumlarda kullanımına değinmiştir(29).

Tarihsel olarak Çin'de ve günümüzde Afganistan'da Afyon bitkisi yetiştirilmektedir. Avrupalı kaşifler Opiumu doğuda bulduklarında eninde sonunda tüm dünyaya yayılacak yeni bir ticari ürün olarak kullanmışlardır. Amerika'da ağrı ve diyare tedavisinde kullanılmış olup, Amerikan iç savaşı sırasında ağrı ve hastalıklar nedeniyle sayısız sayıda asker morfine bağımlı olmuştur. Savaşın sonuna kadar morfin bağımlılığı Birleşik Devletlerde 'Asker hastalığı' olarak anılmıştır(30).

Epidemiyolojisi

Madde kullanım bozukluğu, madde kullanımının beyinde değişikliklere neden olmasıyla ortaya çıkan, madde kullanımı ile sürekli meşgul olma, maddeyi arama davranışı ve kompulsif şekilde madde kullanımı, madde kullanımını bırakmada güçlüğü olduğu, kullanılmadığı zaman ortaya çıkan çökkünlük, kaygı, huzursuzluk vb. olumsuz duyguların ortaya çıktığı süreğen ve tekrarlayıcı bir bozukluktur(31).

Opioid kullanım bozukluğu, zararlara rağmen devam eden opioid kullanımı ile karakterize remisyon ve nüks atakları ile seyreden tedavi edilebilir bir kronik bozukluktur(32).

2016 Küresel Hastalık Yüğü Çalışmasına göre dünya çapında yaklaşık 26.8 milyon insanın Opioid Kullanım Bozukluğu tanısı ile yaşadığı, en yüksek prevalansının ise Amerika Birleşik Devletlerinde olduğu tahmin ediliyor (33).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre; dünya çapında 2019 yılında 275 milyon insan (15-64 yaş arası nüfusun %5,5' i) en az bir defa madde kullanmıştır. Aralarından 62 milyon kişi opioid kullanmıştır. Yaklaşık 36,3 milyon kişi madde kullanımına bağlı bozukluğa yakalanmıştır. Dünya çapında 500.000 ölüm madde kullanımına atfedilmiştir. %70' den fazlası opioid kullanımına bağlı, %30' dan fazlası ise opioid yüksek doz kullanımına bağlı öldüğü bildirilmiştir. 2017 yılında 115.000 kişinin opioid yüksek doz kullanımına bağlı öldüğü bildirilmiştir (34).

2022 yılında yayınlanan raporlara göre; son on yılda yasadışı afyon üretiminin rapor edildiği 57 ülkeden yalnızca üçü, 2017-2021 döneminde tahmini yasadışı afyon üretiminin yüzde 97'sini toplu olarak oluşturmuştur. Afganistan açık ara dünyanın en büyük afyon kaynağı olmaya devam etmektedir ve 2021'de küresel yasadışı üretimin tahmini yüzde 86'sını oluşturmaktadır. Afgan afyonu tüm Avrasya ve Afrika'daki pazarlara tedarik edilmektedir ve önemsiz bir oran Kuzey Amerika ve Okyanusya'ya ulaşmaktadır. Güneydoğu Asya'da, çoğunlukla Myanmar'da (küresel üretimin yüzde 6'sı) ve Lao Demokratik Halk Cumhuriyeti'nde (yaklaşık yüzde 1) üretilen afyon, Doğu ve Güneydoğu Asya ve Okyanusya'daki pazarlara tedarik edilirken, Latin Amerika'da üretilen afyon çoğunlukla Meksika'da (yüzde 6'ya yakın) ve daha marjinal bir ölçüde Kolombiya ve Guatemala'da (yüzde 1'den az), ABD'ye ve Güney

Amerika'nın nispeten sınırlı eroin pazarlarına tedarik edilen eroinin çoğundan sorumludur(35).

2022 yılında yayınlanan raporlara göre; 2020 yılında Türkiye'den 14 ton eroin, 0,03 ton morfin ele geçirilmiştir. Yine aynı verilere göre dünyadaki opioid kullanıcılarının sayısı 2017' den bu yana artmaktadır. 2020 yılında dünya çapında 36.1 ila 78.1 milyon aralığında yaklaşık 61.3 milyon kişinin opioid kullandığı tahmin edilmektedir. Bunların arasında farmakolojik olarak kullanılan opioidlerin medikal kullanım dışı da sayılmakta ve 15-64 yaş arası dünya nüfusunun %1.2 sine tekabül etmektedir. 26 ülkeden alınan verilere göre bu sayının çoğunluğunu, yaklaşık yüzde 85' ini erkekler oluşturmaktadır(35).

Ülkemizde yaşam boyu uyuşturucu madde kullanımı erkeklerde %3.5, kadınlarda %2.6, evli olanlarda %2.4, bekar olanlarda %3.8, 15-24 yaş arası %2.9, 25-44 yaş arası %2.5 olarak saptanmıştır(5). Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi kapsamında 2003 yılında ülkemizde altı ilde (Adana, Ankara, Diyarbakır, İstanbul, Samsun) anket uygulanmış olup 15-64 yaş arası bireylerin opioid türevi madde kullanma oranı ortalama %0,05 olarak bildirilmiştir(36). Ülkemizde opioid kullanım yaygınlığı ile ilgili olarak yakın zamanlı bir epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır(6).

OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU ETYOLOJİSİ

Opioid Kullanım Bozukluğunun etyolojisi çok yönlüdür. Bağımlılık ve madde kötüye kullanımı biyolojik, çevresel, genetik ve psikososyal faktörlerin bir ürünüdür(7).

Biyolojik Faktörler

Opioid bağımlılığının arkasındaki biyolojik faktörler, opioid bağımlılığını anlamamız için temeldir. Bağımlılığın arkasındaki psikolojiyi ve hangi tedavi yöntemlerinin etkili olacağını; opioidlerin beyni etkileme ve sadece kimyasal değil aynı zamanda yapısal değişikliklere neden olma şekli, bağımlılık yapıcı doğasına büyük ölçüde katkıda bulunan şeydir. Ayrıca, bu fizyolojik değişiklikleri anlamak, bağımlı bir bireyin motivasyonel psikolojisini, özellikle de homeostaz ile ilgili olarak anlamak için

çok uygundur. Etkili tedavi yöntemleri biyoloji ve psikoloji arasındaki etkileşimi dikkate almalıdır(31).

Nöroanatomi

Beyinde birbiriyle bağlantılı birçok bölge bulunur ve bunlar dikkat, öz düzenleme, algı, dil, ödül, duygu ve hareket gibi belirli işlevlerin yanı sıra diğer birçok işlevden sorumlu dinamik ağlar oluşturur. Madde kullanım bozukluklarının gelişimi ve devamlılığı ile yakından ilgili olan ağların temel bileşenleri üç bölgeye odaklanmaktadır: bazal ganglionlar, amigdala ve prefrontal korteks(31). Bazal gangliyonlar madde kullanımının ödüllendirici veya keyif verici etkilerini kontrol eder ve aynı zamanda alışkanlık haline gelmiş madde alımının oluşumundan da sorumludur. Amigdala, stres ve tipik olarak madde yoksunluğuna eşlik eden huzursuzluk, endişe ve sinirlilik duygularıyla ilgilidir. Prefrontal korteks, madde alımı üzerinde kontrol uygulamak da dahil olmak üzere yürütme işlevinde (yani, düşünceleri ve faaliyetleri organize etme, görevleri önceliklendirme, zamanı yönetme ve karar verme yeteneği) yer alır. Bu beyin bölgeleri ve bunlarla ilişkili ağlar yalnızca madde kullanım bozukluklarıyla ilgili değildir. Aslında, bu sistemler geniş bir şekilde entegre edilmiştir ve insanların ve diğer hayvanların hayatta kalmasına yardımcı olmak için birçok kritik role hizmet eder. Örneğin, insanlar yiyecek tüketmek veya seks yapmak gibi belirli faaliyetlerde bulunduklarında, bazal ganglionlardaki kimyasallar haz duyguları üretir. Bu ödül, bireyleri bu faaliyetlerde bulunmaya devam etmeleri için motive eder ve böylece türlerin hayatta kalmasını sağlar. Benzer şekilde, tehlike karşısında, beynin amigdala içindeki stres sistemlerinin aktivasyonu "savaş ya da kaç" tepkilerini yönlendirir. Bu tepkiler de hayatta kalmak için kritik öneme sahiptir. Bu ve diğer hayatta kalma sistemleri bağımlılık yapıcı maddeler tarafından ele geçirilmektedir(31,37). Bazal gangliyonlar, beynin derinliklerinde bulunan ve vücut hareketlerinin düzgün ve koordineli olmasında önemli rol oynayan bir grup yapıdır. Ayrıca rutin davranışların öğrenilmesi ve alışkanlıkların oluşturulmasında da rol oynarlar. Bazal gangliyonların iki alt bölgesi madde kullanım bozukluklarında özellikle önemlidir: Motivasyon ve ödül deneyimi ile ilgili olan nükleus akumbens ve alışkanlıkların ve diğer rutin davranışların oluşturulmasında rol oynayan dorsal striatum(31,38). Bazal gangliyonların altında bulunan amigdala ve alt bölgeleri, "savaş

ya da kaç" gibi davranışsal tepkiler ve huzursuzluk, endişe ve sinirlilik gibi olumsuz duygular da dahil olmak üzere beynin strese karşı tepkilerini düzenler. Bu bölge aynı zamanda beynin tabanındaki hipofiz bezi ve adrenal bezler gibi çok sayıda hormon üreten bezin aktivitesini kontrol eden bir beyin bölgesi olan hipotalamus ile de etkileşim halindedir. Bu bezler de strese verilen tepkileri kontrol eder ve diğer birçok bedensel süreci düzenler(31,39).

Prefrontal korteks beynin en önünde, gözlerin üzerinde yer alır ve "yürütme işlevi" olarak tanımlanan karmaşık bilişsel süreçlerden sorumludur. Yürütme işlevi, düşünceleri ve faaliyetleri organize etme, görevleri öncelik sırasına koyma, zamanı yönetme, karar verme ve kişinin eylemlerini, duygularını ve dürtülerini düzenleme yeteneğidir(40). DLPMK, bağımlılık fenotiplerinde yer alan çok sayıda bilişsel ve duygusal süreçte önemli bir rol oynar ve madde kullanım bozukluklarında anormal işlevselliğe sahip en sık bildirilen beyin bölgelerinden biridir(31,41).

Endojen Opioid Sistemi

Endojen opioidler, hedef nöronların elektriksel özelliklerini değiştirerek hareket eden ve böylece bu nöronların uyarılmasını zorlaştıran nörotransmitterler veya nöromodülatörlerdir(42). Endojen opioidler daha büyük bir haberci molekülün bir parçası olarak sentezlenir. Diğer peptitlerden farklı olarak, opioid peptitlerin bir dizi farklı öncülleri vardır. Her opioid peptit, sırayla bölünen prepro- ve pro-formlara sahiptir. Hücresel biyolojik ihtiyaçlara bağlı olarak, asetilasyon, glikozilasyon, fosforilasyon ve metilasyon gibi translasyon sonrası olaylarla değiştirilirler. Bu tür bir modifikasyon, opioid sisteminin bölgesel düzenlenmesinde önemli bir adımdır, çünkü bu onların potenslerini, farmakolojik profillerini, reseptör yakınlıklarını veya seçiciliklerini değiştirir. Sırasıyla endorfinler, enkefalinler ve dinorfinlerin öncülleri olan üç gen ürünü proteinden, proopiomelanokortin , proenkefalin ve prodinorfin öncüllerinden türetilirler(43). Opioid peptitler, Tirozin-Glisin-Glisin-Fenilalanin-Metyonin/Lözin aminoasit dizisinden oluşan ve opioid motifi adı verilen ortak bir amino-terminal dizisini paylaşırlar(44). Proopiomelanokortin, peptidaz enzimi tarafından adrenokortikotropin salan hormon ve beta-Lipotropin'e bölünen bir polipeptittir. Beta-lipoprotein daha sonra alfa-melanosit uyarıcı hormon ve 31 amino asit içeren bir polipeptit olan beta-endorfin olacak şekilde bölünür(45).

Nöromodülatör rollerine ek olarak, Beta-endorfinler ayrıca hipofiz bezi tarafından kan dolaşımına salgılanır ve nörohormon olarak işlev görür(46).

Pro-enkefalin ise ilk olarak adrenal medullada tanımlanmıştır. Her pro-enkefalin molekülü dört met-enkefalin, bir leu-enkefalin, bir oktapeptit ve bir heptapeptit içerir. Esas olarak N-terminal morfin motifi üzerinde etkili olan iki peptidaz tarafından metabolize edilirler(47). Üçüncü ve son öncü molekül olan prodinorfin, üç ana leu-enkefalin içeren peptitten oluşan bir proteindir. Bunlar dinorfin A, dinorfin B ve neoendorfindir(48).

Endojen opioidlerin etkisi, opioid reseptörleri üzerindeki etkileriyle düzenlenir. Opioid reseptörlerinin toplam üç ana sınıfı tanımlanmıştır: mu-opioid reseptörü, kappa-opioid reseptörü ve delta-opioid reseptörü endojen peptidlere afinite ve seçicilik açısından farklılıklar gösterir(49). Opioid reseptörleri, farklı fizyolojik işlevler ve etkilerle ilgilidir: ağrı modülasyonu (50), nöroproteksiyon (51), solunum depresyonu (52), iyonik homeostaz (53), konstipasyon (54) bu işlevler ve etkiler arasındadır.

Endojen opioid peptitler olan β -endorfinler, enkefalinler ve dinorfinlerin ortak bir prekürsörü vardır ve üç farklı opioid reseptörüne bağlanırlar. Tercihen μ -opioid reseptörlerine endorfinler, δ -opioid reseptörlerine enkefalinler, κ -opioid reseptörüne dinorfinler bağlanır. Opioid reseptörleri inhibitör G protein kenetli reseptörlerdir ve hücre dışı mesajları G protein, mitojen ilişkili protein kinaz ve arrestin sinyal yollarını kullanarak iletirler. Genel olarak voltaj kapılı kalsiyum kanalını inhibe ederek nörotransmisyonu inhibe edici etki ederler. İçeride doğru potasyum akımını artırarak nöron hücrelerini hiperpolarize ederler. Opioid peptitler ve reseptörleri periferik ve santral sinir sisteminde ifade edilirler. Bu peptitler ödül fonksiyonunu, duygudurumu, stres reaktivitesini, solunumu düzenlerler. Opioid bağımlılığı endojen opioid sistemini devre dışı bırakır ve endojen opioid sistemini bozar(55,56). Endojen opioidlerin ödül fonksiyonunu geçersiz kılar, ödül, stres ve ağrı sistemlerinde değişiklikler yoluyla toleransa ve çekilmeye yol açar ve ön korteks ve allokorteksten glutamaterjik yolları tutarak aşermeye yol açar(56).

Bağımlılık Döngüsü

Opioid kullanım bozukluğu, başlangıçta beyin ödülü devrelerinin aktivasyonu ile yönlendirilirken, zamanla olumsuz duygusal durumlara ve nüksetmeye neden olan ödül karşıtı devrelerle yönlendirilir. Opioid kullanımı beyinde mezolimbik ödül

sistemini aktive eder. Ventral tegmental alandaki nöronlardan nukleus akumbense dopamin salınımına neden olur. Bu ise memnuniyet hissine sebep olur. Beyinde bu iyi hisler bulundukları çevre ve durumlarla beraber kayıt edilirler ve kullanıldığı çevre ve durumlarla ilgili uyarılara koşullanılır. Daha sonra ise bu uyarılardan birine maruz kalan madde bağımlısı bir bireyde aşırma ve madde arama davranışına neden olur. Opioid kullanımının erken evrelerinde devamlı opioid kullanımına neden olan temel neden beyin ödül sisteminin aktivasyonu iken, tolerans ve bağımlılık gelişimiyle beraber kompulsif bir opioid kullanımı ortaya çıkar(56,57).

Bağımlılığın nörobiyolojisiyle ilgili ortaya atılan modeller hayvan çalışmaları ve bağımlılığı olan bireylerde yapılan beyin görüntüleme çalışmalarıyla ilerlemiştir. Hayvan modelleri tamamiyle insandaki bağımlılık durumunu taklit etmese de bağımlılığın psikopatolojisiyle ilgili belirti ve bulguların araştırılmasına olanak sağlamıştır ve bağımlılık birbirini takip eden üçlü bir döngüde açıklanmaya çalışılmıştır. Aşırı kullanım/ keyif evresinde patoloji bazal ganglionlar tarafından yönetilen yönlendirici güdü ile kendini gösterirken; çekilme/olumsuz duygulanım evresinde negatif emosyonel durum amigdala tarafından yönetilir. Zihinsel uğraşı/beklenti evresindeki yürütücü fonksiyonlar ise prefrontal korteks tarafından yönlendirilir(31,56).

Suistimal edilen madde aşırı kullanım/keyif evresinde beyin ödül sistemini aktive eder. Bu evreyle ilgili araştırmaların odağı mezokortikostriatal dopamin sisteminin başlangıç ve bitiş noktaları olmuştur. İnsanlarda yapılan pozitron emisyon tomografi çalışmalarına göre; keyif verici dozda kullanılan alkol ve madde, ventral striatuma dopamin ve opioid peptitlerin salınımına neden olur. Aşırı kullanım keyif evresinde dopamin, opioid peptitler, serotonin, gama amino bütrik asit(GABA) ve asetilkolin nörotransmitter salınımlarında artış olur. Dopaminin ventral striatuma olan hızlı ve dik salınımı öznel bir yükselme hissiyle ilişkilidir. Çünkü dopaminin bu şekilde salınımı düşük afiniteli dopaminin D1 reseptörlerini aktive ederek maddenin ödüllendirici etkisini ortaya çıkarır. İlgili uyarılara koşullanılır. Bu koşullanılan uyarıların kendisi pekiştireç haline gelir ve ödüle yönelik motivasyon (yönlendirici güdü) ortaya çıkar. Yönlendirici güdü mezokortikolimbik dopamin sistemi tarafından yönetilen, daha önce öğrenilmiş ödülle ilişkili ipuçlarından köken alan ödüle yönelik motivasyon olarak tanımlanır(31). Kronik madde kullanımı ise bu sistemde

hipodopaminerjik bir durum ortaya çıkartır ve nöronal devrelerdeki nöroplastisite bozulur. Bağımlılık tedavisinde buradaki mezokortikolimbik dopamin sistemindeki bozukluğun hedef alınması ve nöroplastisitedeki bozuklukların giderilmesi önemlidir(22).

Çekilme/ olumsuz duygulanım evresinde kortikotropin salgılatıcı faktör(CRF), dinorfin, norepinefrin, hipokretin ve substans P miktarında artış meydana gelir. Salınan dopamin miktarı ise azalır. Disfori, irritabilite, devamlı bir stres durumu meydana gelir ve doğal ödüllere karşı motivasyonun azaldığı görülür. Hayvan modellerinde beyin ödöl sisteminde ödöl eşiğinin yükseldiğı görölmüş olup, insan beyin görüntüleme çalışmaları da bunu desteklemektedir. Nukleus akumbenste dopaminerjik, GABAerjik ve serotonerjik iletimde azalma, N-metil D-Aspartat(NMDA) glutamaterjik iletimde ise artış görölmektedir. Hipotalamo-pituitar adrenal aks ve kortikotropin salıcı hormon tarafından yönetilen beyin stres sisteminde disregölasyon görölmektedir(31).

Genetik Faktörler

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, genetik faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşim yoluyla bağımlılık davranışına ve tedaviden sonra nüksetmeye katkıda bulunduğunu tutarlı bir şekilde bildirmiştir. Opioid bağımlılığına ilişkin ikiz çalışmaları, yaklaşık %50 oranında kalıtsal bir risk bileşeni ile tutarlı bulunmaktadır. Madde ile ilişkili bozuklukları olan probandlar ve aile üyeleri üzerinde yapılan çalışmalar, çeşitli uyuşturucu grupları ve bunların genetik ve çevresel bağımlılık belirleyicileri arasında önemli ilişkiler olduğunu bildirmiştir(58–61).

Aday gen çalışmaları D2, D3, D4, dopamin reseptörlerini kodlayan genlere, mü, delta, kappa opioid reseptörlerini kodlayan genlere, beyin kökenli nörotrofik faktör(BDNF) gibi nörotrofik faktörleri kodlayan genlere odaklanmış ve bu genlerin belirli aileleriyle ilişkili bulunmuştur(62).

Birkaç genom çapında ilişkilendirme çalışması raporu, opioid bağımlılığı için genetik riskin küçük etkili birçok alel tarafından taşındığını göstermektedir. Bu raporlar potasyum-iyon kanal genlerinde ve bir glutamat reseptör yardımcı proteininde aleller tespit etmiştir(63,64).

Çevresel ve Sosyal Faktörler

Çevresel ve sosyal faktörler arasında, yaşanılan ev, yanlış ebeveyn tutumları ve aile ilişkilerinin, arkadaşlarının veya ailesinden birinin madde kullanıyor olmasının, toplumun madde kullanımına bakış açısının ve maddenin kolay bulunabilir olmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Çevresel şartların özellikle erken yaşta madde kullanımıyla ilgili olduğu bildirilmektedir. İlerleyen yaşlarda ise genetik faktörlerin etkili olduğu bildirilmektedir. Madde ile karşılaşmanın geciktirilmesi veya olumlu bir ortamda büyümenin madde bağımlılığı geliştirme olasılığı az olmaktadır. Bir toplumda madde kullanım süreci kuluçka, genişleme, plato ve gerileme dönemlerinden oluşmaktadır. Sosyal faktörlerin de en önemli olanları ailesel etkiler ve akran etkisidir. Yine ailelerinde madde kullanım bozukluğu olanlar erken yaşta madde kullanma açısından risk altında olmaktadır. Terk etme, ölme, boşanma gibi çeşitli nedenlerle parçalanmış aile içinde olmak da erken yaşta madde kullanımı açısından risklidir(65).

Kişilik Özellikleri

Madde Kullanım Bozukluğu olanlarda disinhibisyon, nörotizm , dışa dönüklük özelliklerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Disinhibisyon; madde kullanmayı deneme, madde bağımlılığının şiddeti, tedaviye yanıtın kötü olması ile ilişkilendirilmiştir. Nörotizm de şiddet ve suç işleme dışında disinhibisyona benzer bulunmuştur. Madde kullanım bozukluğunda genellikle yenilik arayışı özelliğine sık, zarardan kaçınma ve ödül bağımlılığı özelliğine az rastlanılmıştır. Kırılgan, güvensiz, her zaman dış kaynaklı ödül arama gereksinimi duyan, kolayca sıkılan, hedeflerini sürdürmekte sorun yaşayan kişilerin madde kullanım bozukluğuna daha yatkın olduğu bildirilmektedir(65).

Bilişsel Davranışçı Kuram

Davranışçı kuramlar, madde kullanımını bireyin öğrendiği sağlıklı olmayan bir davranış olarak açıklamaktadır. Kurama göre madde kullanımının olumlu pekiştirici rolü vardır. Klasik ve edimsel öğrenme yoluyla, yaşanılan olaylar sonucunda maddeye dair geliştirilen olumlu bilişler ve madde kullanımı arasında bağlantı kurulmaktadır. Madde kullanımının tekrarlamaıyla beraber bu öğrenmeler pekiştirilmektedir(66). Ayrıca bu öğrenme sırasında sadece maddenin kendisi değil, kullanım sırasında

çevrede olup bitenlerde (duygu, koku, çevre gibi) maddeyi çağrıştıran uyaranlar olarak bağlantılandırılır. Kişi, bu uyaranlarla karşılaştığında da madde kullanım düşüncesi oluşmaktadır(67). Rahatlama, keyif alma, haz, hızlı doyum gibi duygularla madde kullanım sıklığı arttıkça madde kullanım davranışı pekişmektedir ve kişi için madde kullanımı, olumlu duyguları yaşamak için gereken tutum olarak kodlanmaktadır. Maddenin fizyolojik etkilerine bağlı olarak kişide bir süre sonra tolerans ve yoksunluk belirtileri gelişmektedir. Bu durumda olumsuz sonuçlarla karşılaşan kişi, kullanım sonrasında yaşadığı rahatsızlık ve kaygı gibi duyguların seviyesinde azalma fark ettiğinde aynı şekilde madde kullanımını bu olumsuz duygu ve düşüncelerle baş etmeye yardımcı bir davranış olarak yorumlamaktadır. Bu yorumlamaya bağlı yaşanan olumsuz durumlarda kişinin kullanım ihtiyacı artmaktadır(66).

Psikanalitik Kuramda Bağımlılık

Freud bağımlılık konusunda ayrıntılı bir şekilde yazmasa da, özellikle madde bağımlılığının oral dönemdeki fiksasyonla ilişkili olduğunu belirtir. Bu erken dönemde yaşanan travmatik deneyimler, engellenmeler ve biyolojik yatkınlık ileride madde bağımlılığı geliştirmenin yolunu açar. Freud bağımlılığı manik savunmaya benzeterek, özne-nesne ayrımının olmadığı, duygusal yatırımın kendinde ve tüm güçlü olduğu ilkel narsisizme bir dönüş olarak yorumlar(68). Glover ise nesne ilişkileri kuramından yararlanarak, ileri düzey madde bağımlılığının psikoz ile nevroz arası bir geçiş durumu olduğunu iddia eder. Yani hem psikoterapi paranoid-şizoid pozisyona karşı bir savunmadır, hem de depresif pozisyonla bağlantılı yoğun melankolik ve iç çatışmalı duygulara karşı yıkıcı bir savunmadır. Başka bir deyişle, yoğun duygulara karşı bir savunma mekanizması olarak bağımlılık, erken dönemdeki örselenmeler sonucu yıkıcı-agresif dürtülerin nevrotik bir düzeyden daha fazla ancak psikotik düzeyden daha az bir şekilde ortaya çıkar(69).

Bağlanma Kuramına Göre Bağımlılık

Bağlanma kuramı üzerinden yapılan çalışmalar, bağımlılık ile güvensiz bağlanma arasında tekrarlanan bir ilişki olduğunu bulmaktadır. Bağlanma stili, duygu düzenleme

becerilerine de işaret ettiği için anlamlı bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bu durumda, güvensiz bağlanan bir kişi duygularını düzenlemek için bir kimyasala başvururken, güvenli bağlanan bir kişide bağlanma figürünün (içsel veya dışsal) yerine madde kullanımının geçtiği söylenebilir. Dolayısıyla, bağımlılığın erken dönem kayıplarla (bakım verenin yokluğu, ihmali, ilginin azalması vb.) ve kişinin bunları nasıl algıladığı, duygularını düzenleyebilecek bir iç ses ve iç nesne oluşturabilecek ölçüde güvenli bir bağlanma ilişkisi kurup kurmadığıyla ilişkili olduğu söylenebilir. Bu bulgularla birlikte, klasik psikanalitik yöntemin bağımlılık tedavisinde yeterince etkili olmaması nedeniyle, kuramsal ve pratik anlamda bazı değişikliklere gidildiği söylenebilir. Yani bağımlılıklarla çalışmada, gizli ve şiddetli iç çatışmaları veya dürtüleri ortaya çıkarmaya odaklanan klasik analiz süreci yerine, daha destekleyici bir yaklaşım benimsenmiş ve terapistin daha aktif bir rol aldığı, danışanın duygularını düzenleme konusunda yavaş yavaş terapistini içselleştirdiği bir süreç izlenmektedir(69,70).

Komorbid Durumlar

Madde kullanım bozukluğu olan kişilerde komorbid psikiyatrik bozukluk sıklığı %70'lerin üzerindedir(71). En sık karşılaşılan komorbid durumlar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu, duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozukluklarıdır. Ergenlerde sıklık açısından davranım bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu eş tanımlarını depresyon ve anksiyete bozuklukları izlemektedir. Madde kullanım bozukluklarında anksiyete bozukluğu eş tanısı %16-40 arasında bildirilmektedir. Madde kullanım bozukluklarında en sık olarak eşlik eden psikiyatrik bozukluk duygudurum bozukluklarıdır. Özellikle kadınlarda ve bipolar bozukluk tanısı olanlarda bu birliktelik daha sık olarak görülmektedir. Amerika'da yapılan bir Ulusal Komorbidite Çalışmasının sonuçlarına göre herhangi bir madde bağımlılığı olan bireylerin %41'inde yaşamlarının herhangi bir döneminde bir duygudurum bozukluğu görülmektedir; duygudurum bozukluğu tanısı konan bireylerin %50'si ise yaşamlarının bir döneminde bağımlılık tanı ölçütlerini karşılamaktadır(72). 20.000'den fazla kişiyi kapsayan Epidemiyolojik Yakalama Alanı Araştırması verilerini kullanarak, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, şizofreni ve

antisosyal kişilik bozukluğu dahil olmak üzere madde kullanımı dışı psikiyatrik bozuklukları olan kişiler üzerinde madde kullanım bozukluklarının yaşam boyu yaygınlığı incelendiğinde; madde kullanımı veya bağımlılığının en yüksek oranda görüldüğü iki tanının antisosyal kişilik bozukluğu (%83,6) ve bipolar bozukluk (%60,7) olduğunu ortaya konmaktadır(73).

Şizofreninin ise genel topluma göre madde kullanım bozukluğu olan kişilerde 9 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Dissosiyatif bozukluk, borderline kişilik bozukluğu ise madde kullanım bozukluğuna eşlik eden diğer ek tanılardır(72).

Bağımlılık ve Dürtüsellik

Madde bağımlılığında dürtüsellüğün rolü son zamanlarda hem araştırmacılar hem de klinisyenler tarafından artan bir ilgi görmektedir. Geçmiş çalışmalar ve tedavi öncelikle madde kullanımının aşermeyle ilişkili kompulsif yönlerine odaklanmış olsa da, dürtüsellüğün de madde kullanım bozukluklarının başlatılması ve sürdürülmesinde bir faktör olduğu ortaya çıkmaktadır(74). Dürtüsellüğün madde bağımlılığı ile ilişkili olduğu düşüncesi yeni değildir. Birçok yazar madde bağımlısı bireylerde dürtülerin yönetimi ile dürtü kontrolünün önemini vurgulamıştır(75).

Dürtüsellik "içsel veya dışsal uyaranlara karşı, bu tepkilerin kendileri veya başkaları üzerindeki olumsuz sonuçlarını dikkate almaksızın hızlı, plansız tepkiler verme yatkınlığı" olarak tanımlanır(76). 20.000'den fazla kişiyi kapsayan Epidemiyolojik Yakalama Alanı Araştırması verilerini kullanarak, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, şizofreni ve antisosyal kişilik bozukluğu dahil olmak üzere madde kullanımı dışı psikiyatrik bozuklukları olan kişiler üzerinde madde kullanım bozukluklarının yaşam boyu yaygınlığı incelendiğinde; madde kullanımı veya bağımlılığının en yüksek oranda görüldüğü iki tanının antisosyal kişilik bozukluğu(%83,6) ve bipolar bozukluk (%60,7) olduğu ortaya konulmuştur(73). Bu iki bozukluğun en yüksek madde kullanım bozukluğu insidansına sahip olması, dürtüsellikle olan ilişkileri ışığında şaşırtıcı olmamaktadır. Bipolar bozuklukta madde kullanımının yüksek oranda görülmesinin nedenine ilişkin destek gören bir teori, madde kullanımının bipolar bozukluğun bir belirtisi olarak ortaya çıkmasıdır. Manisi olan bireylerde uyuşturucu kullanım oranları depresyonu olanlara göre daha yüksektir. Manik hastalarda madde kullanımındaki bu artışın olası bir açıklaması

dürtüselliştir(73,77). Dolayısıyla, bipolar bireylerde manik semptomlar arttıkça dürtüsellik ve madde kullanımı da artmakta, bu da artan dürtüselliğin madde kullanımı ve bipolar bozukluk arasındaki ilişkinin en azından bir kısmından sorumlu olduğu hipotezine dolaylı destek sağlamaktadır(74).

Madde Kullanım Bozukluğu olanlarda ölçeklerle yapılan çalışmalarda(78,79) kontrol grubuna göre dürtüsellik düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmaktadır. Bir başka hipoteze göre ise dürtüselliğin madde kullanımının sonucu olduğu düşünülmektedir. Madde kullanım bozukluğunda dürtüselliğin de tedavi edilmesi tedavi sonuçlarını olumlu etkilemektedir(74).

Sonuç olarak dürtüsellik, madde bağımlılığının gelişimi için önemli bir risk faktörü gibi görünmektedir. Davranım bozukluğu gibi yüksek düzeyde dürtüsellik ile karakterize bozuklukları olan çocuklarda, daha sonra madde bağımlılığı gelişme sıklığı daha yüksek saptanmaktadır. Dürtüselliğin, maddenin olumsuz sonuçlarına rağmen kullanıldığı gündelik uyuşturucu kullanımı ile bağımlılık arasındaki geçişte önemli bir faktör olabileceği varsayılmaktadır(80). Benzer şekilde, kötüye kullanılan maddelerin uzun süreli kullanımdan sonra hem akut hem de kronik olarak dürtüselliği artırabileceğine dair giderek artan sayıda kanıt bulunmaktadır(74).

OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞU TEDAVİSİ

Farmakolojik Tedavi

Opioid replasman, idame veya ikame tedavisi, bir opioidin daha uzun etkili ancak daha az öforik ve bağımlılık yapıcı bir opioid ile değiştirilmesini içerir. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar, tıbbi gözetim altında reçete edilen ve verilen buprenorfin ve metadondur. Buprenorfin ve nalokson kombinasyonu en yaygın kullanılanıdır. Opioid idame ilaçları hastanın uyuşturucu yoksunluğu semptomlarını azaltmasına, aşermeyi azaltmasına ve çok az öfori yaşamasına ya da hiç yaşamamasına yardımcı olur. Hastaların neredeyse yarısı replasman tedavisi alırken ek opioidlerden uzak durmayı sürdürebilir(81). Opioid bağımlılığı, opioidleri bırakma konusunda isteksizlik veya bırakamama durumunu içerir. Hastalar genellikle sağlıklarını ve yaşam kalitelerini iyileştirmek isterler. Bakım hedefleri arasında sağlığın iyileştirilmesi, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü(HIV) veya hepatit B veya C enfeksiyonu gelişme risklerinden kaçınılması yer alır. Diğer hedefler arasında kişiler arası ilişkilerin iyileştirilmesi,

aşermenin azaltılması ve yasadışı uyuşturucuları ödemek için işlenen suçların azaltılması yer alır.

Opioid Agonist Tedavi

Oral bir mu agonisti olan metadon, opioid replasmanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünya çapında yaygın olarak kullanılmakta ve üzerinde çalışılmaktadır ve metadon idamesi köklü bir yaklaşımdır. Fizyolojik özelliklere sahip opioid kullanım bozukluğu olan veya nüksetme olasılığı bulunan hastalar bir metadon kliniği için uygun olacaktır. Metadon tedavisinin avantajları arasında öforik etkilerin engellenmesi, narkotik özlemin azaltılması ve bulaşıcı hastalıkların bulaşmasının azaltılması yer alır. Metadon idame tedavisi yatıştırıcı değildir ve diğer reçeteli veya yasadışı ilaçların birlikte kullanılmaması koşuluyla tıbbi açıdan güvenlidir. İdame aşaması, tedavinin başlamasından yaklaşık altı hafta sonra başlar. İdame evresinin uzunluğu yıllar ya da tüm bir ömür boyu sürebilir. Metadonun kesilmesi, hastanın opioid bağımlılığına bağlı olarak haftalar veya aylar sürebilir(82,83).

İdame tedavisi için alternatif bir oral, uzun etkili opioid buprenorfindir. Buprenorfin tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltır. Buprenorfin için önerilen minimum tedavi süresi 12 aydır, ancak metadonda olduğu gibi buprenorfinin kesilmesini takiben nüks ve aşırı doz riskleri artmaktadır. Güvenilir ve tutarlı veriler buprenorfin idamesinin etkinliğini desteklemektedir. Buprenorfin idamesinin mümkün olan en kısa sürede başlatılması etkinliği artırabilir. Oral buprenorfin karaciğerde işlenir ancak dil altı tablet veya bukkal film olarak emilir. Opioid yoksunluk semptomlarında azalma gösterir ve diğer opioidlerden kaynaklanan zehirlenmeyi kısmen engeller. Buprenorfinin etkileri 24 ila 36 saat sürer. Eroin gibi kısa etkili bir opioidi kötüye kullanan hastalarda buprenorfinin indüksiyon fazı yaklaşık yedi gün sürer. Stabilizasyon aşaması, aşermede belirgin bir azalma olduğunda başlar; bu aşamada opioid kötüye kullanımı azalır veya yoktur ve yoksunluk belirtileri yoktur. İdame durumuna ulaşmak genellikle sekiz hafta sürer. Buprenorfin, intravenöz formda olmadığı sürece yoksunluğu hızlandırmaz. İntravenöz kullanıldığı durumda yoksunluk belirtileri ani ve şiddetli olabilir(84,85).

Buprenorfin idamesi için hasta seçim kriterleri metadon idamesine benzemektedir. Buprenorfinin metadona kıyasla dikkate alınması gereken hususlar

arasında maliyet, metadon kliniklerinin mevcudiyeti ve buprenorfin reçeteleme yetkisine sahip hekimlere erişim yer almaktadır. Metadon ve buprenorfin karşılaştırıldığında, her ikisi de sonuçları iyileştirmektedir. Metadon idamesi daha yüksek hasta tutma oranları ile ilişkilidir. Ayrıca, buprenorfin metadondan daha pahalıdır. Buprenorfinin maliyeti bir metadon kliniğine gitmekten daha fazla olabilir. Buprenorfin, doğum indüksiyonu sırasında metadondan daha güvenlidir. Buprenorfin, metadona kıyasla daha az solunum depresyonu ile ilişkilidir. Kimin hangi tedaviyi alması gerektiği konusunda evrensel bir anlaşma yoktur(86).

Bazı klinisyenler yaklaşık bir yıl sonra ilaçları kesmeye çalışmaktadır. Diğerleri ise bu programlardan ayrıldıktan sonra nüks ve aşırı doz ölümlerine vurgu yapmakta ve tedavinin açık uçlu ve potansiyel olarak ömür boyu sürmesi gerektiğini öne sürmektedir. Opioid replasman tedavisini bırakmayı düşünen hastalar ilaçtan kesilmelidir. Doz yavaşça azaltılmalı ve yoksunluk semptomları gözlemlenerek ayarlanmalıdır(87–89).

2018 itibarıyla, opioid antagonisti naloksonun buprenorfine eklenmesinin, uygun şekilde kullanıldığında (dil altı uygulama) bozulmaya neden olmadan enjeksiyon veya intravenöz yolla kötüye kullanım riskini azalttığına inanıldığı için tercihen buprenorfin/nalokson önerilmektedir(90,91).

Opioid Antagonist Tedavi

Naltrekson opioid etkilerini bloke ederek çalışır ve mu-reseptör agonisti olan opioidlerden kaçınmanın sürdürülmesine yardımcı olur. Naltrekson tedavisine yalnızca hasta fizyolojik opioid bağımlılığından kurtulduğunda başlanır. İlaça başlamadan önce akut yoksunluk belirtilerinin görülmediği yedi gün geçmesi gerekmektedir. Hem oral hem de intramüsküler naltrekson, opioidlerden uzak durmayı sürdürmede plaseboda üstündür, ancak etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır(92). Naltrekson, opioidlerin öforik, fizyolojik etkilerini bloke ettiği için opioid bağımlılığının tedavisinde kullanılır. İntramüsküler enjeksiyon, aylık dozlama nedeniyle daha iyi uyum sağlar. Aylık naltrekson intramüsküler enjeksiyonları, opioid kullanıcılarında opioid bağımlılığı için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi(FDA) onaylıdır(93). Günlük tabletler halinde bulunan naltreksonun etkileri 24 ila 36 saat arasında sürer(94).

Psikososyal Tedavi Yaklaşımları

Opioid kullanım bozukluğunun tedavisinde psikososyal yardım sürecine, toplumun profesyonel olan ve olmayan bireyleri sosyal çevre anlamında katkıda bulunabilirler. Mesleki, maddi, barınma ve aile ilişkileri konusunda destek sağlanması ve yönlendirme yapılması tedavi sürecine olumlu katkıda bulunmaktadır. Kendi kendine madde kullanımını bırakan ve remisyonda kalmayı başaran kişilerle yapılan çalışmalar; sosyal yardımlaşma desteğiyle beraber remisyonda kalma için teşvik eden arkadaş, eş, çocuk anne baba ve diğer kişilerin varlığının madde kullanımından uzak durmak için önemli bir yol olduğunu göstermektedir. Opioid kullanım bozukluğunun psikososyal tedavi yaklaşımları arasında; Psikososyal Destek, Bilişsel Davranışçı Terapi, Motivasyonel görüşme, Grup Terapileri, Aile terapileri, Toplumsal Destek yaklaşımı, Ayıklık için Güdüleme Yöntemi, Psikodrama, Kendine Yardım Grupları, Tedavi Toplulukları bulunmaktadır(9).

Bütün bu tedavi modalitelerine rağmen opioid kullanım bozukluğunda relaps oranları %30 ila 70 olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar relapsların kesin göstergesi olarak değerlendirilebilecek veriler henüz oluşmamışsa da var olan bilgiler ışığında yüksek riskli hastaların daha yakından izlenmesi gerektiği açıktır. Relapsların en sık nedeni ise çeşitli faktörler ile tetkiklenebilen madde aşermesinin ortaya çıkması olarak görünmektedir. Depreşmelerin sık olması ve aşerme belirtisinin hastalarda remisyon ve rekürrens dönemlerinde ortaya çıkıyor olması bu alanda transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) gibi yeni tedavi araştırmalarına yöneltmiştir(9).

TRANSKRANİAL MANYETİK STİMÜLASYON

TMS, beyin araştırmalarında ve çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların tedavisinde önemli bir araç haline gelmiştir (95). TMS ve rTMS, kafa derisinden geçen bir manyetik alan oluşturan bir tel bobin aracılığıyla motor kortekste uyarılabilirlik değişikliklerini indüklemek için kullanılan dolaylı ve invazif olmayan yöntemlerdir.

Günümüzde TMS, insanlarda beyin işleyişini araştırmak için önemli bir yöntem haline gelmiştir. Dahası, rTMS beyinde uzun süreli artçı etkilere yol açabildiğinden, plastisiteyi indükleyebildiği düşünülmektedir. Bu araç, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar için potansiyel bir tedavi gibi görünmektedir. Bununla birlikte, TMS ve rTMS tarafından indüklenen etkilerin altında yatan fizyolojik mekanizmalar henüz net bir şekilde tanımlanmamıştır(96).

Prensip olarak, belirli beyin bölgelerinin patolojik aktivitesiyle ilişkili beyinle ilgili herhangi bir bozukluk bu yöntemle tedavi edilebilir. Depresyon tedavisi TMS için belirlenen ilk önemli tedavi hedefiydi olmuştur(97). Diğer potansiyel uygulamalar arasında şizofreni(98), Parkinson hastalığı(99), Alzheimer hastalığı(100) ve çeşitli bağımlılıklar yer almaktadır(27,101–103) Yuvarlak ve sekiz şekilli(Fo8) sarmallara sahip standart TMS'nin, kafanın yüzeyinden 2–2,5 cm derinlikte olduğu varsayılan DLPFK'de ortak bir hedef ile depresyon tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir(13,104).

Bobin Dizaynı

Yüzeyel TMS tekniğinin oluşturduğu manyetik alanın boyutu daha derindeki kortikal, subkortikal ve limbik alanlara ulaşmaya yeterli değildir. Bu nedenle yüzeysel TMS'nin ilaca dirençli depresyon tedavisinde orta derecede etkili olduğu kanıtlanmış olsa da, çok daha derin kortikal alanlara ulaşan dTMS uyarılarının antidepresan etkiyi artırmada daha etkili olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Ödülle ilgili yollar gibi daha derin nöron bölgelerini doğrudan geleneksel TMS kullanarak uyarmak için, elektrik alanı doku derinliğinin bir fonksiyonu olarak hızla azaldığından çok daha yüksek uyarı yoğunluklarına ihtiyaç vardır. Ancak kaynakta stimülasyon yoğunlukları oldukça artırılabilirse bile, bu kadar yüksek stimülasyon yoğunluklarında standart TMS kullanımı güvenli stimülasyona izin vermez ve istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Bu sınırlamalar, bozulma oranının önemli ölçüde azaltılmasıyla çok daha büyük ve daha derin beyin bölgelerinin doğrudan uyarılmasına olanak tanıyan dTMS'ye uygun yeni bobin tasarımlarının geliştirilmesine yol açmıştır. Günümüzde bu nedenle derin TMS'ye (dTMS) için potansiyel olarak uygun olan birkaç bobin konfigürasyonu mevcuttur: çift konili bobin, Halo Bobin (H) ve Halo-dairesel montaj(HCA) bobinleri(17).

Çift konik bobin, aralarında sabit bir açı (95 derece) bulunan iki büyük dairesel bobinden oluşturmaktadır. Dairesel kanatların iç ve dış yarıçapları sırasıyla 20 mm ve 70 mm'dir. Her kanattaki tel dönüş sayısı 10'dur(17). Çift konili bobin, iki kanat arasında yaklaşık 95 derecelik sabit açığa sahip daha büyük bir Fo8 bobini olarak düşünülebilir(105). Bacak motor alanı gibi 3-4 cm derinlikteki bölgelerin uyarılması çift konik bobin kullanılarak sağlanabilir(106). Aynı zamanda interhemisferik fissürde pelvik tabanın ve alt ekstremit motor temsili doğrudan aktivasyonu için ve ayrıca medial frontal korteksin uyarılması yoluyla anterior singulat korteksin transsinaptik aktivasyonu için de kullanılmıştır(107).

Orta beyin yapılarını hedefleyen dTMS modelleri arasında Deng ve arkadaşları tarafından ele alınan küresel kafa modelinde 2 adet dTMS bobini simüle edilmiş ve ikisi depresyonda FDA onaylı 5 ticari bobin ile karşılaştırılmıştır(108). Ancak, insan kafasının geometrisi küresel kafa modelinden belirgin bir şekilde farklı olduğundan, bireyselleştirilmiş kafa modeli için kafa yüzeyinin şekli değiştiğinden ve beyin dokusu heterojenliği ve anizotropisi küresel modelde hesaba katılmadığından, küresel kafa modelinde elde edilen elektrik alanı gerçek durumu temsil edemeyeceği düşünülmüş ve gerçekçi kafa modellerine geçilmiştir. Bu modellerde Fo8 bobin ile karşılaştırıldığında dTMS bobinleri olan H bobin, HCA bobin ve çift konik bobinin daha düşük odaklanma pahasına stimülasyon derinliğini dikkate değer ölçüde iyileştirdiği görülmektedir. Bu modele göre çift konik bobin orta beyin yapılarında 80 mT manyetik akı yoğunluğu oluşturabilmektedir. HCA bobinin ise 100 Volt/metre (V/m) üzerinde stimüle edebildiği beyin dokusunun diğer bobinlere göre daha fazla olduğu görülmektedir. Çift konik bobinin başlangıçta 3 ila 4 cm derinlikteki bacak motor bölgesini uyarmak için geliştirildiği göz önünde bulundurulduğunda. H-bobinin de bu bölgeyi uyarmak için kullanılabileceği beklenmektedir(17).

40-60 mm derinlikte, H-bobin tarafından eşik değerin üzerinde uyarılan beyin hacmi çift konik bobininkinden daha büyüktür. Bu da bu derinlikte çift konili bobinin uyarım odaklılığının H-bobininkinden daha iyi olduğu anlamına gelir. 60-80 mm derinlikte, H-bobin tarafından eşik değerin üzerinde uyarılan beyin hacmi hızla azalır. Çift konili bobin için ise artmaktadır. En önemlisi ise 100 V/m üzerinde elektrik alanı oluşturabildikleri beyin hacimlerine bakıldığında; çift konik bobinin 80 mm derinlikte 1000 ila 1500 milimetre küp (mm³) beyin dokusunu uyarebildiği, yine HCA bobinin

80 mm derinlikte 1000 ila 1500 mm³ beyin dokusunu uyarabildiği; 100 mm derinlikte ise çift konik bobinin uyarabildiği beyin dokusunun neredeyse olmadığı, HCA bobinin ise bu derinlikte 500 mm³ beyin dokusu uyarabildiği görülmektedir. Orta beyin yapılarında kafa modellerinde çift konik bobin ile 69.9 V/m elektrik alan oluşturulabilirken, HCA bobin ile 56.2 V/m elektrik alan oluşturulmaktadır(17).

Uygulama Yöntemleri

Verilen manyetik darbenin frekansına ve türüne bağlı olarak çeşitli TMS türleri tasarlanmıştır. Tek darbeli TMS (spTMS), belirli bir zamanda tek bir manyetik darbe gönderirken, tekrarlayan darbeli TMS (rTMS), ayrı bir beyin alanına aynı yoğunlukta tekrarlayan manyetik darbeler gönderir(109). Eşleştirilmiş darbe TMS'de (ppTMS), eşik altı bir uyaran, 1-4 ms'lik(milisaniye) bir uyaranlar arası aralığa sahip bir eşik üstü uyaranla eşleştirilir. Uyaranlar arası aralık 1-4 ms olduğunda, GABA ve dopamin internöronlarının aracılık ettiği intrakortikal inhibisyon (ICI) varken, uyaranlar arası aralık 5-30 ms olduğunda, uyarıcı NMDA internöronunun aracılık ettiği intrakortikal fasilitasyon (ICF) vardır(110).

Tekrarlanan eşleştirilmiş darbe TMS (rppTMS), çok düşük bir frekansta (2 Hertz) eşleştirilmiş darbe iletir. Atım çiftleri arasındaki aralık 3 ms olduğunda kortikal uyarılabilirliği azalttığı, aralık 1,5 ms olduğunda ise kortikal uyarılabilirliği arttırdığı bulunmuştur(111).

Theta Burst Stimülasyonu (TBS), 50-100 Hz stimülasyon frekansındaki kısa patlamalardan oluşan ve 5 Hertzde ("teta frekansı") tekrarlanan yeni bir paradigmadır. Uzun dönem potansiyalizasyonu indüklemek için deneysel nörofizyolojide uygulanan ve keşif davranışı sırasında sıçanların hipokampusunda meydana gelen normal nöral ateşleme modellerine benzeyecek şekilde geliştirilen teta patlaması protokollerine dayanmaktadır(112).

Optimal TMS özellikleri (örneğin, manyetik bobin tipi, atım frekansı, atım sayısı, tedavinin yanallığı), tedavi süresi ve diğer tedavilerle (farmakolojik ve psikososyal) kombinasyon hala bilinmemektedir(21).

Uygulama Bölgesi

Bağımlılık çalışmalarının çoğu, bağımlılığa aracılık etmede önemli olduğu düşünülen ve aynı zamanda depresyon tedavisinde de yaygın olarak hedeflenen bir beyin bölgesi olan DLPFK'ye yönelik TMS darbelerini hedef almıştır(113,114). Superior frontal girus ve dorsal anterior singulat korteks gibi diğer kortikal bölgeleri hedef alan çalışmalarda da TMS'nin madde kullanım isteği üzerinde önemli etkileri bulunmuştur(23,115). Lateral prefrontal korteksi ve insulayı iki taraflı olarak hedef alan bir çalışmada, sigara içiminde önemli ölçüde azalma bulunmuş, ancak aşermede değişiklik olmadığı görülmüştür(25).

Orta hattan uzağı hedef alan bağımlılık çalışmalarından çoğu yalnızca sol korteksi ve daha azı ise sağ korteksi hedef almıştır(21). Bazı çalışmalarda ise eşzamanlı olarak her iki hemisferi hedeflemiştir(25,116,117).

Hedefleme Metodları

Motor kortekse uygulanan tek bir manyetik darbe, ilgili kasta motor uyarılmış potansiyel (MEP) olarak bilinen bir seğirme oluşturur. Yanıtı üretmek için gereken uyarının yoğunluğuna motor eşik(MT) denir(118).

Eşik üstü bir uyarının uygulanması, kasılan bir kasta MEP üretiminden sonra arka plan EMG aktivitesinin baskılanmasına neden olabilir. MEP'den istemli kas aktivitesinin geri dönüşüne kadar geçen bu baskılama dönemi, Kortikal Sessiz Dönem (CSP) olarak bilinir. CSP'nin ilk 50-60 ms'si kısmen Renshaw hücre inhibisyonundan kaynaklanırken geri kalanı kortikal uyarılabilirliğin azalmasından kaynaklanmaktadır(119). Motor korteksin TMS ile uyarılması, kaydedilen kasa minimum kortikospinal iletim süresinden 10-15 ms sonra başlayarak ipsilateral taraftaki kasın istemli kasılmasını baskılayabilir. Bu inhibisyona korpus kallozal lifler aracılık eder ve farklı kortikal bölgeler arasındaki bağlantıyı incelemek için kullanılabilir. Buna ise transkallozal inhibisyon denir(120).

rTMS darbeleri, istirahat motor eşiğini (yani, maksimum fleksiyona neden olan pozisyonu) belirlemek için kullanılan kortikal motor şeridi (M1) üzerindeki abduktör pollicis longus kasının pozisyonun 6 cm anteriorunda (parasagittal düzlemde) bir kafa derisi pozisyonunu hedefleyerek DLPFK'yi hedef almaktadır. Bu yaklaşım (M1'in 5, 5,5 veya 6 cm anterioru), DLPFK'yi hedef alan ve hedefleme yöntemini bildiren

bağımlılık çalışmalarının yarısından fazlası tarafından kullanılmaktadır. Uluslararası 10-20 skalp Elektroensefalografik (EEG) konumlandırma sistemini (F3 lokasyonu) kullanan çalışmalar da vardır. Bazı çalışmalarda ise optik olarak izlenen çerçevesiz stereotaktik konumlandırmayı yönlendirmek için beyin yapısal magnetik rezonans görüntüleme (MR) taramalarını kullanılmıştır(21).

Başka bir çalışmada, uyuşturucuyla ilişkili görsel ipuçlarına maksimum kan oksijen seviyesi bağımlı sinyal (BOLD) tepkisi gösteren kortikal bölgeyi tanımlamak için her katılımcının beyinin fonksiyonel MR(fMR) taramaları kullanılıp, ardından o bölgeye TMS darbelerini hedeflemek için optik olarak izlenen çerçevesiz stereotaktik konumlandırma kullanılmıştır(21).

Taklit TMS ve Körleme

Bugüne kadar yapılan rTMS bağımlılık çalışmalarının çoğunda birincil sonuç ölçütü madde aşermesi olmuştur. Bu, yalnızca amaçlanan deneysel müdahaleden değil, aynı zamanda çevresel bağlamdan, bireyin psikolojik durumundan, ruh halinden, dikkat odağından ve kısa vadeli madde kullanımı beklentisi dahil olmak üzere yoksunluk veya yoksunluk durumundan ve tedavi arama durumundan etkilenen öznel bir yanıttır(21,121,122). Aşermeye verilen kortikal fMRI BOLD yanıt da bu faktörlerden etkilenmektedir(121,123). Ayrıca, genel olarak tıbbi cihazların ve özellikle de rTMS'nin güçlü bir plasebo yanıtı oluşturabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır(124,125). Katılımcıların müdahaleye, yani aktif veya sahte tedaviye başarılı bir şekilde körleştirilmesi, tedavi sonuçlarındaki yanlılığın etkilerini azaltmak için gereklidir(126). İlaç denemeleri dışında katılımcıların kör kalmasını sağlamak zor olabilir. Bu rTMS araştırması için geçerlidir(126).

Bu özellikler, tedavinin yeterince körleştirilmesini ve sahte TMS prosedürlerinin kullanılmasını özellikle önemli kılmaktadır. Örneğin, aktif TMS, aşermeye aracılık eden beyin devreleri üzerindeki herhangi bir doğrudan TMS etkisinden bağımsız olarak, spesifik olmayan bilişsel veya duygusal süreçler yoluyla aşermeyi azaltabilecek kas seğirmesi ve kafa derisi rahatsızlığı ve ağrısı üretir. İdeal sham TMS prosedürü bu etkileri kontrol edecektir(21).

Tanımlanan rTMS bağımlılık çalışmalarının çoğu tek veya çift kördür. Yayınlanan çalışmaların tümü körleme yöntemleri hakkında bazı bilgiler sağlamıştır;

hiçbiri körlemenin başarısı hakkında bilgi vermemiştir, bu da diğer rTMS klinik çalışmalarında bulunan düşük raporlama oranlarıyla tutarlıdır (127,128). Körleme prosedürlerinin raporlanması, randomize kontrollü çalışmalarda genellikle eksiktir ve körlemenin başarısı için yapılan testler hakkında körlemeli randomize klinik çalışmaların yalnızca küçük bir kısmı (yaklaşık %2) rapor edilmektedir. Ayrıca, kör edici başarıyı değerlendirme metodolojisi büyük ölçüde farklılık gösterir(129).

Çalışmalarda kullanılan en yaygın körleme yöntemleri aktif bobinin kafa derisi yüzeyinden 45° veya 90° uzağa eğilmesi veya ayrı bir sham bobinin kullanılması olmuştur. Diğer bozukluklara yönelik rTMS tedavisinin randomize, sham kontrollü klinik çalışmalarında körleme başarısına ilişkin incelemelerde, tedavi atamalarını doğru şekilde tanımlayan katılımcıların oranında önemli bir tedavi grubu farkı bulunmamasına rağmen, bu körleme yöntemlerinin yeterliliği halen tartışmalı bir konu olmaktadır(127,128). Bununla birlikte, aktif rTMS alan katılımcıların, taklit rTMS alanlara kıyasla aktif rTMS aldıklarını düşünme olasılıkları önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür(127).

Tanımlanan TMS bağımlılığı çalışmalarından birkaç tanesinde taklit TMS prosedürü olarak ya bir taklit TMS bobini ya da aktif bobinin 45° eğilmesiyle birlikte transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunun (TENS) beraber kullanılmasıyla gerçekleşmiştir(101,130). Bu çalışmada TENS'in yoğunluğu, açık etiketli aktif TMS sırasında öznel deneyimlerine, öncelikle kafa derisi rahatsızlığına uyacak şekilde başlangıçta her katılımcı için ayrı ayrı ayarlanmıştır(131). Bu sahte prosedür, bugüne kadar kullanılanlar arasında potansiyel olarak en etkili olanı, ancak aynı zamanda en karmaşık ve zaman alıcı olanı olmuştur. Bununla birlikte, başlangıçta aktif ve taklit TMS'nin eşleştirilmesi bile tam körleme sağlamak için yeterli olmayabilir. Depresyon için böyle bir sham prosedürü kullanan rTMS tedavisinin kullanıldığı bir klinik çalışmada, kafa derisi ağrısı derecelendirmelerinin aktif rTMS alan katılımcılarda çalışmanın ilk üç haftasında önemli ölçüde azaldığı, ancak taklit rTMS alanlarda sabit kaldığı bulunmuştur(132).

OPIOİD KULLANIM BOZUKLUĞUNDA TMS

Bağımlılık, bilinen olumsuz sonuçlar karşısında kompulsif madde kullanımı olarak sergilenen karmaşık bir nörobiyolojik hastalıktır. Bu kronik, nükseden beyin hastalığı, kötüye kullanılan maddelere tekrar tekrar maruz kalmanın getirdiği nöroplastik değişimden ortaya çıkan düzensiz devrelerle karakterize edilir(133). Genel olarak, madde bağımlısı bireyler, bağımlı olmayan bireylere kıyasla, dikkat, çalışma belleği, ödül işleme, yürütme kontrolü (örneğin, tepki engelleme ve hata işleme) alanlarında düzensizliğe sahiptir(31,134,135).

Bu sistemler, DLPFK, anterior singulat korteks (ASK), inferior frontal girus (IFG) orbitofrontal korteks (OFK), striatum, hipokampus, bazolateral amigdala ve insula ile ilişkili beyin bölgelerini devreye sokar ve bu bölgeler hastalık tarafından düzensizleştirilebilir(31,134). Dopaminerjik işlev bozukluğunun özellikle özellikle ventral tegmental alandan (VTA) nükleus akumbens (NAcc), prefrontal korteks (PFK) ve amigdalaya salınan dopaminin çoğunun merkezinde olduğu düşünülmektedir(136). Bu dopamin sistemi işlev bozukluğu, bağımlılık davranışlarının başlatılması ve sürdürülmesiyle bağlantılıdır(137). Madde kullanımı mezokortikolimbik dopamin sisteminde dopamin salınımını artırır(138), bu da öğrenme, hedefe yönelik davranış ve ödül işlemede önemli bir unsurdur(139).

Hedefe yönelik davranışa ilişkin dikkatin sürdürülmesi dopamin salınımı ile bağlantılıdır(140). Kronik madde kullanımı ise hipodopaminerjik durumla ilişkilidir. Böylelikle mezokortikolimbik dopamin sistemini hedef alan tedavilerin bağımlılığı tedavi etmek için gerekli olabileceği düşünülmektedir. Mezokortikolimbik dopamin sisteminin aşırma, ödül işleme ve yürütme kontrolünü ortaya çıkaracak açık modülasyonları, doğal olarak DLPFK, ASK, IFG, OFC, striatum, hipokampus, bazolateral amigdala ve insula içindeki aktiviteyi gerektirecektir. Bu sistemin bağımlılıkla ilgili tüm alanlar ve potansiyel modülasyon için hedef olarak hizmet ettiği düşünülmektedir(136,139,141).

Madde kullanım bozukluklarının devre nöroplastisitesindeki düzensizliklerden geliştiği düşünüldüğünden, madde kullanım bozuklukları için hedeflenmiş bir tedavi ile düzensiz devrelerde nöroplastisiteyi indüklemek için yeni müdahaleler tasarlanabileceği düşünülmektedir(142,143). Akut bir rTMS uygulaması ile Madde Kullanım Bozukluklarıyla ilgili şekillendirilebilir devrelerin tanımlanması, rTMS'nin

kronik uygulamalarının etkili bir müdahale olarak test edilmesini destekleyecektir. Madde Kullanım Bozukluğu müdahalesi için ilk devre hedefleri arasında duygusal işleme, ödül işleme, yürütme kontrolü ve içsel ağ bağlantısının altında yatan ve çoğu zaman da DLPFK ile ilişkili olan devreler yer almaktadır. Bu devrelerden hangisinin (eğer varsa) rTMS ile şekillendirilebilir olduğu ve dolayısıyla bir rTMS hedefi olarak en çok umut vaat ettiği konusunda çok az şey bilinmektedir(142,144,145). Yine de son 20 yılda; gelecekteki çalışmalara rehberlik edecek çalışmalar yapılmıştır ve sol DLPFK en yaygın anatomik hedeftir; bu da DLPFK'nin yukarıdan aşağıya kontrol ve motivasyon ve inhibisyon dahil olmak üzere bağımlılıkla ilgili bilişsel işlevlerdeki köklü rolü ile tutarlıdır(134,146).

PFK'ye uygulanan rTMS, nukleus akumbense gelen dopamin salgılayan orta beyin yapılarının dolaylı aktivasyonu sonucu nukleus akumbensteki hücre dışı glutamat ve dopamin konsantrasyonlarının değişmesine ve dopaminin D2 reseptörlerinde upregülasyona yol açmaktadır. Kronik rTMS de böylece yoksunluk sırasında nukleus akumbensteki D2 reseptörlerinin down regülasyonunu normalleştirebileceği düşünülmektedir. Ayrıca kompulsif madde arama davranışlarındaki önemi nedeniyle PFK ile nukleus akumbens arasındaki glutamaterjik sistem; üzerinde çalışılması gereken bir yol olarak düşünülmektedir(147).

DLPFK işlevindeki değişiklikler, madde alımı üzerindeki bilişsel kontrolün yetersiz olmasıyla bağlantılı olduğundan nöromodülasyon müdahaleleri çoğunlukla DLPFK'yi hedef almıştır. Yaygın bir rTMS kortikal hedefi olan sol DLPFK'nin düzenli stimülasyonu, tedaviye dirençli depresyonda FDA onaylı bir müdahaledir(148). Sol DLPFK, yürütme kontrol ağında bir düğümdür(149) ve klinik popülasyonlar arasında düzensiz olan daha büyük bir ağı modüle eden önemli bir düğüm olabilir(150). Gerçek mekanizma henüz bilinmemekle birlikte, sol DLPFK ve yürütücü kontrol ağına uygulanan rTMS'nin subgenua anterior singulat kortekste (sgASK) aşağı yönde nöroplastik değişimi etkilediği ve bunun da davranışsal değişime yol açtığı düşünülmektedir(151). Sol DLPFK'ye uygulanan rTMS'nin kaudat nukleusta dopamin salınımını da artırmakta(152) ve striatum, ASK ve medial PFK'de (mPFK) dopamin salınımını uyarmaktadır. Ödül devresinin nöromodülatuar aktivasyonu, davranışsal inhibisyon ve karar verme ile ilişkili kortikal bölgelerde

değişikliklere yol açabilen sinaptik plastisiteyi kolaylaştırmaktadır. rTMS ayrıca endojen opioidlerin salınımına yol açmaktadır(31).

Ayrıca, mPFC uygulanan inhibitör stimülasyon, ventral striatumdaki BOLD sinyalini azaltmakta ve aşağı akış bağlantılarını modüle etmektedir(153). Ventral striatumun maddeyle ilişkili ödülleri işlenmesinde önemli olduğu göz önüne alındığında, mPFC'yi hedeflemenin ventral striatal aktiviteyi modüle etmek için doğrudan bir yöntem olacağı düşünülmektedir. İnsula, madde kullanımının ve diğer bağımlılık yapan davranışların haz veren etkilerine karşı potansiyel olumsuz sonuçlarını değerlendiren kritik bir karar verme aracısıdır. mPFC, sayısız karar verme sürecinde yer alır; stresli ve ödüllendirici olaylara maladaptif tepkilerde önemli bir rol oynar; hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen, ventral tegmental alan ve nukleus akumbens ile bağlantıları yoluyla motivasyon kontrolü, ödül ve hazla bağlantılı nöral devrelere DLPFC'den daha doğrudan bir yol sunabilir(154).

Bağımlılık örneklerinde rTMS uygulayan çalışmaların çoğu; rTMS sonrası aşerminin azaltılması üzerinde lateralitenin etkisi olmadığını gösteren bazı raporlara rağmen, depresyon araştırma ve tedavi yaklaşımını izleyerek sol PFC'yi uyarmaktadır(155,156).

Benzer şekilde yakın tarihli bir meta-analiz bağımlılık örneklerinde hem sağ hem de sol taraflı DLPFC stimülasyonundan bağımlılıkla ilgili bilişsel görevlerde benzer sonuçların olduğunu bulmaktadır(157). Sağlıklı kişilerde sol DLPFC 'nin uyarılması, belirginlik ağında fonksiyonel bağlantının azalmasına neden olurken, sağ DLPFC'nin uyarımı bu ağ içinde fonksiyonel bağlantının artmasına neden olduğu ancak ağlar arası bağlantıda sol veya sağ DLPFC stimülasyon arasında fark bulunmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, sol ve sağ yüksek frekans rTMS'nin farklı etkilere sahip olabileceğini de düşündürmektedir(158). Yüksek frekanslı stimülasyon uygulamak, rTMS sonrası aşermeyi azaltmada düşük frekanstan daha etkili gibi görünmektedir(87). Bu durum, diğer rTMS protokollerinden daha yüksek frekanslı ve uygulanması daha kısa, sürekli (cTBS) ve iTBS protokollerini uygulamayı öne çıkarmaktadır(159).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki mevcut opioid aşırı doz krizinin TMS'yi Madde Kullanım Bozuklukları için bir tedavi olarak test eden klinik araştırmalardan

elde edilen sonuçlar oldukça umut vericidir, ancak önemli çalışma varyasyonları klinik müdahalelere geçişi sınırlamaktadır. rTMS frekansı, atım sayısı ve seans sayısı dahil olmak üzere bu tür varyasyonlar, Madde Kullanım Bozukluklarında sistematik ilerleme ve standartlaştırılmış klinik müdahaleler elde etmeyi zorlaştırmıştır(22). İkinci olarak, sistematik bir analizde incelenen 50 TMS çalışmasının dörtte üçünden fazlasının yüksek frekanslı stimülasyon kullandığını, geri kalanının ise düşük frekans uyguladığını bildirmiştir(146).

Literatürde, madde kullanım bozukluklarını tedavi etmek için rTMS'nin en sık uygulandığı dört ana zaman noktasını tanımlamaktadır: katılımcı standart tedavi aramadan önce, katılımcı tedavi ararken ancak standart tedavi almadan önce, standart tedavinin ilk ayı içinde ve tedavinin tamamlanmasından bir ay sonra(146).

Bağımlılık tedavisi için farmakoterapileri ve bilişsel müdahaleleri rTMS ile birleştirerek "beyin durumunun" manipüle edilmesi yeni ortaya çıkan bir eğilimdir. Ek beyin stimülasyonun bir fonksiyonu olarak aşermenin inhibitör kontrolünü artırmak amacıyla, stimülasyondan önce veya stimülasyon sırasında aşermeyi tetiklemek için son zamanlarda ortaya çıkan madde ipucuna maruz kalma eğilimi gibi durum manipülasyonları da dikkate alınmalıdır(22,160).

TMS ile birlikte işaret indüksiyonu, farmakoterapi veya bilişsel eğitim / terapi ile beyin durumunu manipüle etmek, tek başına her iki müdahaleden daha büyük nöroplastik değişiklikleri kolaylaştırabilir(159,161,162).

Beynin fizyolojik durumu, madde kullanım bozuklukları tedavisi için gelecekteki rTMS çalışmaları tasarlanırken dikkate alınması gereken bir parametre olmuştur. Eş zamanlı rTMS ve davranışsal olarak indüklenen subkortikal devre etkileşimi de bir rTMS müdahalesini geliştirebilir. Katılımcıların kullandıkları maddenin ve tercih ettiği yolun görsel imgeleri gibi ipuçlarının sunulması madde kullanma arzusunu tetikler ve katılımcılarda ilgili devreleri harekete geçirir(163). Katılımcılara indüklenen özlemi engellemeleri talimatı verildiğinde, hedeflenen inhibitör devre özellikle değişime açık olabilir. Bu nedenle, katılımcılardan stimülasyon sırasında görsel madde ipuçlarını görüntülerken aşerme ve arzularını engellemelerini isteyerek, rTMS aşerme üzerindeki inhibe edici kontrolünü artırabilir(160). rTMS'nin nöromodülasyonda taskla ilişkili rTMS bu amaçla kullanılmaktadır. Son zamanlarda geliştirilen taskla ilişkili rTMS'nin en ilginç

alanlarından biri, katılımcıların müdahale öncesinde veya sırasında gerçekleştirecekleri bir görev (veya meşgul olacakları bir düşünce kalıbı) seçmeyi içerir(164). Hayvanlarda göreve bağlı plastisitenin yerleşik ilkelerini insan klinik deneylerine aktaran Dinur-Klein ve meslektaşları, bireylerin TMS seansından hemen önce bir sigara işareti görevine katılmalarını sağlayarak TMS'nin sigarayı bırakma üzerindeki etkilerini artırmanın mümkün olduğunu gösteren ilk kişiler olmuştur. Çalışmalarında TMS uygulamasından önce 20 dk boyunca görsel ipuçları sunmuşlardır. Ve sigara içme ipuçlarına maruz kalan bireylerde daha iyi bir sonuç elde etmişlerdir(25).

Diğer madde kullanım bozukluklarında olduğu gibi Opioid kullanım bozukluğunda da yardımcı bir tedavi yöntemi de TMS'dir(19). rTMS' nin endojen opioid salınımı yoluyla analjeziyi indüklediği ve kortikal bölgelerde değişikliklere yol açarak sinaptik plastisiteyi kolaylaştırdığı düşünülmektedir(165). Pozitron emisyon tomografisi ile incelendiğinde TMS' nin mü opioid reseptör kullanılabilirliğini azalttığı gösterilmiş ve nalokson uygulaması ile TMS' nin neden olduğu analjezinin tersine döndüğü saptanmıştır. Bu da TMS'nin ağrıyı opioid reseptörleri yoluyla modüle ettiğini düşündürmektedir(166).

Opioid Kullanım Bozukluğunda TMS çalışmaları incelendiğinde; Shen ve meslektaşları 20 eroin bağımlı hasta üzerinde 10 Hertz frekansında, motor eşiğin %100 gücünde 2000 atımda, sekiz şekilli bobin kullanarak sol DLPFK' ye aktif rTMS ve bobini 90 derece çevirerek taklit TMS uygulamışlardır. Beş gün tedaviye devam etmişler ve aşerme skorlarını ise video izleyerek VAS skorlarını ölçme yöntemiyle (ipucuyla indüklenen VAS) elde etmişler ve sonucunda aktif TMS alan grupta aşerme skorlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu saptamışlardır(27).

Liu ve meslektaşları 118 erkek eroin bağımlısı hasta üzerinde benzer bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Gerçekleştirdikleri çalışmada hastalar rastgele üç gruba ayrılmışlardır. Bir grup 10 Hertz rTMS alan grup, bir grup 1 Hertz rTMS alan grup ve bir grup ise bekleme listesi kontrol grup olmuşlardır. Çalışmayı tamamlayan 99 katılımcı 20 seans rTMS almıştır. Hastalara 5 dakikalık eroin alımıyla ilgili video izletildikten sonra aşerme VAS skorları ölçülmüştür. Bir gruba 10 Hertz dinlenim motor eşiğinin %100 gücünde 2000 atım rTMS uygulanırken, diğer grup 1 Hertz

dinlenim motor eşiğın %100 gücünde 600 atım rTMS almıştır. Bu iki gruba 20 seans rTMS tedavisi uygulanırken, kontrol grubuna herhangi bir TMS uygulanmamıştır. rTMS uygulanan gruplara ise sol DLPFK' ye uygulanmıştır. Sol DLPFK bölgesi ise 10 20 EEG tabanlı, Yiruide TMS lokalizasyon cap sistemine göre bulunmuştur. Tedavi dört haftada tamamlanmış ve tedaviden sonra 60 gün hastalar takip edilmiştir. Hastalar TMS tedavisi aldığı ve takip edildiği süre boyunca herhangi bir farmakolojik tedavi almamışlardır. Takip edildikleri rehabilitasyon merkezindeki rutin fiziksel egzersiz, psikolojik danışma terapisi ve bağımlılıkla ilgili medikal eğitim almışlardır. Bu çalışmanın sonucunda 10 Hertz ve 1 Hertz rTMS tedavisi alan gruplarda, aşerme skorlarının 30. günde kontrol grubuna göre daha fazla azaldığı saptanmıştır. Hastaların aşerme skorlarındaki bu faydalanımın 60. ve 90. günlerde de devam ettiği saptanmıştır(167).

Tsai ve meslektaşları 22 Opioid Kullanım Bozukluğu tanılı katılımcı üzerinde randomize bir şekilde bir gruba sol DLPFK'ye, stabil bir metadon dozu altında sekiz şekilli bobin ile 15 Hertz frekansında dinlenim motor eşiğının %100 gücünde günde 2400 atım rTMS uygularken diğer gruba sham TMS uygulamışlardır. Katılımcılar 4 haftada 11 seans rTMS tamamladıktan sonra 8 hafta takip edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası spontan aşerme düzeyleri, depresyon ve dürtüsellik düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada aktif rTMS ve taklit TMS grupları arasında 12 haftalık takip sürecinde aşerme düzeyi, eroin kullanımı ve idrar morfin test sonuçları açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. İkincil sonuçlarda ise tedavi sürecinde depresyon ve dürtüsellik-dikkat düzeylerinin aktif TMS grubunda plasebo gruba göre anlamlı olarak daha fazla düştüğü bulunmuştur(19).

Sahlem ve arkadaşlarının tedavi arayışı olmayan opioid bağımlılığı olan 13 hastayla gerçekleştirdiği bir başka çalışmada ise katılımcılar tek seans aktif rTMS ve sham TMS almışlardır. Randomize şekilde sekiz şekilli coil ile sol DLPFK'ye, motor eşiğın %110-120 şiddetinde, 10 Hertz frekansında 3000 atım/seans uygulanan rTMS' nin ipucuyla indüklenen VAS ile ölçülen aşerme skorlarında düşüşe neden olduğu ve sham gruba göre farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır(168).

Literatürde rastlanılan bir başka çalışma da Hanan H. Elrassas ve arkadaşlarının madde kullanım bozukluğu tanılı 26 katılımcının aktif, 26 katılımcının sham TMS aldığı, tek kör randomize kontrollü klinik çalışmadır. Bu çalışmada aktif

gruptaki katılımcılara 18 seans 10 Hertz frekansında, sol DLPFK'ye, erken yoksunluk döneminde, sekiz şekilli bobin kullanılarak motor eşiğin %90 büyüklüğünde 2000 atım/seans, rTMS uygulanırken, diğer gruba taklit TMS uygulanmıştır. Sol DLPFK lokalizasyonu 10-20 EEG sisteminde F3 lokasyonu olarak belirlenmiştir. Sonuçlar ise tramadol ve morfin için kısa madde aşerme ölçeği, eroin aşermesi için ise eroin aşerme ölçeği uygulanarak ve bunun haricinde Beck Depresyon Ölçeği uygulanarak takip edilmiştir. Hastalar kurumda kişiye özel farmakoterapi, bireysel Bilişsel Davranışçı Terapi seansları ve aile eğitimini içeren standart protokolü almışlar. Çalışmanın yapıldığı dönemde hastalara reçete edilen ilaçlar arasında antidepresanların yanı sıra duyudurum dengeleyiciler ve opioid antagonistleri (naltrekson) de yer almaktadır ve bu çalışmada tüm hastalar aynı farmakoterapiyi almamıştır, ancak farmakoterapi modelleri açısından vakalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmada aktif grubunda kısa madde aşerme ölçeği puanları ile eroin aşerme ölçeği puanları tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü ancak taklit TMS alan grupta anlamlı düzeyde düşme olmadığı saptanmıştır(169).

Bir başka çalışmada ise metadon sürdürdüm tedavisi altındaki 76 Opioid Kullanım Bozukluğu hastası eşit iki gruba ayrılmış ve bir gruba 20 gün/seans DLPFK'ye , 50 Hertz küme içi frekansında 3 atımda, 5 Hertz küme dışı frekansında motor eşiğin % 80 ila %100 büyüklüğünde 900 atım/gün iTBS uygulanırken diğer gruba taklit TMS uygulanmış ve sonuçlar VAS ile değerlendirilmiştir. Sonuçta ise aktif grupta plasebo gruba göre aşerme skorları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır(170).

Bir diğer çalışmada Kang ve arkadaşları 42 opioid kullanım bozukluğu olan hastaya randomize bir şekilde 10 gün boyunca, sol DLPFK'ye, 70 mm sekiz şekilli bobin kullanılarak, günde üç defa, 1800 atım/gün, motor eşiğin %80 büyüklüğünde, 50 Hertz küme içi 5 Hertz küme dışı frekansta, iTBS ve taklit TMS uygulamışlar ve ipucuyla indüklenen aşerme skorlarında plasebo gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu sonucuna ulaşmışlardır(171). Opioid Kullanım Bozukluğunda yapılan TMS çalışmaları tablo 1 'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Opioid Kullanım Bozukluğunda yapılan TMS çalışmaları

Çalışma	Örneklem Sayısı	TMS yöntemi	TMS Uygulama Şekli	Plasebo Kontrol	Sonuç
Shen ve arkadaşları, 2016	10 Aktif 10 plasebo	Fo8 bobin, rTMS	10 Hz, %100 MT, 2000 atım, sol DLPFK, 5 seans	Bobini 90 derece çevirerek taklit TMS	İpucuyla indüklenen VAS skorlarında plasebo gruba göre anlamlı düzeyde azalma
Liu ve arkadaşları, 2020	118 katılımcı, 99 tamamlayan	rTMS	Bir grup 10 Hz. %100 MT, 2000 atım 20 seans, sol DLPFK öteki grup 1 Hz. %100 MT 600 atım 20 seans Sol DLPFK	Bekleme listesi kontrol grubu	10 Hertz ve 1 Hertz rTMS tedavisi alan gruplarda, kontrol grubuna göre aşerme skorlarının 30. 60. Ve 90. günde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gösterdiği saptanmıştır.
Tsai ve arkadaşları, 2021	11 Aktif 9 Plasebo	Fo8 bobin rTMS	15 Hz. %100 MT 2400 atım, 11 seans, sol DLPFK	Taklit bobin kullanılarak taklit TMS	Tedavi ve zaman arasındaki etkileşimin VAS, idrar morfin testi sonuçları, Opioid tedavi indeksi-eroin kullanımı veya metadon dozu üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.
Sahlem ve arkadaşları, 2017	13 katılımcı	Fo8 bobin, rTMS	10 Hz. %110-120 MT, 3000 atım, sol DLPFK, tek seans	Taklit bobin kullanılarak taklit TMS	İpucuyla indüklenen VAS skorlarında plaseboya göre anlamlı olarak azalma
Elrassas ve arkadaşları, 2022	26 Aktif 26 Plasebo	Fo8 bobin, rTMS	10 Hz, %90 MT, 2000 atım, sol DLPFK, 18 seans	Taklit bobin kullanılarak taklit TMS	Çalışmanın aktif grubunda kısa madde aşerme ölçeği puanları ile eroin aşerme ölçeği puanları tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüş ancak plasebo grubunda anlamlı düzeyde düşmemiştir
Gong ve arkadaşları, 2023	38 Aktif 38 Plasebo	iTBS	%80-100 MT, 900 atım, sol DLPFK, 20 seans	Taklit bobin ile taklit TMS	Aktif grupta plaseboya göre VAS skorları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır.
Kang ve arkadaşları, 2022	22 Aktif 20 Plasebo	Fo8 bobin, iTBS	%80 MT, 30 seans, 1800 atımı sol DLPFK	Taklit bobin ile taklit TMS	İpucuyla indüklenen aşerme skorlarında plasebo gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük

GEREÇ VE YÖNTEM

ARAŞTIRMANIN EVRENİ

Bu araştırmaya 01.03.2023 ile 31.08.2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Habip Kızıldaş Psikiyatri Hastanesinde Amatem polikliniğinde ve Amatem servisinde tedavi gören ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-65 yaş arasında, DSM-V tanı ölçütlerine göre opioid kullanım bozukluğu tanı kriterlerini karşılayan, akut çekilme döneminde olmayan, en son madde kullanımının üzerinden en az 1 hafta geçmiş 55 Katılımcı dahil olmuştur. Çalışma 1964 Helsinki Bildirgesi'nin etik standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Prosedürler, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamaları istenmeden önce her katılımcıya tam olarak açıklanmıştır.

Bu çalışma, Opioid Kullanım Bozukluğu için klinik çalışmaların analizinin bir parçasıdır (Deneme kaydı: NCT06081985 [https:// register.clinicaltrials.gov/](https://register.clinicaltrials.gov/) adresinde).

Dışlama Kriterleri

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
2. Nörobilişsel bozukluğu olanlar
3. Metal protezi olanlar
4. Daha önce madde kesilmesinden sonra epilepsi, delirium tremens vb. ağır klinik tablosu olan hastalar
5. Epilepsisi olan hastalar
6. Geçmişte TMS tedavisi almış hastalar

Çalışmaya yukarıdaki kriterleri karşılayan Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim dalında tedavi gören DSM V'e göre opioid kullanım bozukluğu tanısı olan 18-65 yaş arası toplam 55 katılımcı dahil olmuştur. Bu 55 katılımcının 26 tanesi AMATEM yataklı servisinde tedavisini sürdürmekteyken, 29 tanesi ise AMATEM polikliniğinde ayaktan tedavisini sürdürmekteyken çalışmaya katılmışlardır.

Güç Analizi

Araştırma için güç analizi yapılmış olup referans çalışmada(19) elde edilen etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde olduğu ($d=1.16$) görülmüştür. Daha düşük düzeyde bir etki büyüklüğü de elde edilebileceği ($d=0.9$) düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 32 kişi (her grup için en az 16 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Katılımcılar

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar randomizer web sitesi aracılığıyla iki gruba rastgele çift kör bir şekilde dağıtıldılar. Katılımcılar çalışmaya dahil oldukları süre boyunca AMATEM poliklinik ve yataklı servisinde aldıkları farmakolojik tedaviye (buprenorfin-naloksan) devam etmişlerdir. Amatem servisinde ve polikliniğinde uygulanan rutin tedaviye müdahale edilmemiş olup katılımcılara dTMS ve taklit TMS uygulanmıştır. Beş iş gününden daha uzun süre dTMS tedavisine devam etmeyen katılımcılar çalışmayı bırakmış kabul edilmiştir. 55 katılımcının 16 tanesi 20 seans aktif/taklit TMS'yi tamamlamamış olup istatistiksel analizlerin dışında tutulmuştur. 20 seans dTMS tedavisini tamamlayan 39 katılımcının 21 tanesinin aktif dTMS alan grupta olduğu, 18 tanesinin ise taklit TMS alan grupta olduğu görülmüştür. Çalışmayı tamamlamayan 16 hastanın 9 tanesinin aktif dTMS aldığı, 7 tanesinin ise taklit TMS aldığı görülmüştür. Şekil 1' deki konsort diyagramında çalışmaya dahil edilme, çalışmaya katılım ve çalışmayı tamamlama süreçleri gösterilmiştir.

dTMS Prosedürü ve Müdahale Planı

Yürüttüğümüz bu çalışmamızda aktif dTMS alan gruba Neuro-MS/D cihazı ile uyumlu olan çift konik bobin ile dTMS uygulanmıştır.

Taklit TMS uygulamasının protokolü, Angulated figure-of-eight bobin 100 mm AFEC-03-100-P—Placebo (Açılı sekiz şeklinde taklit ya da sahte bobin) adı

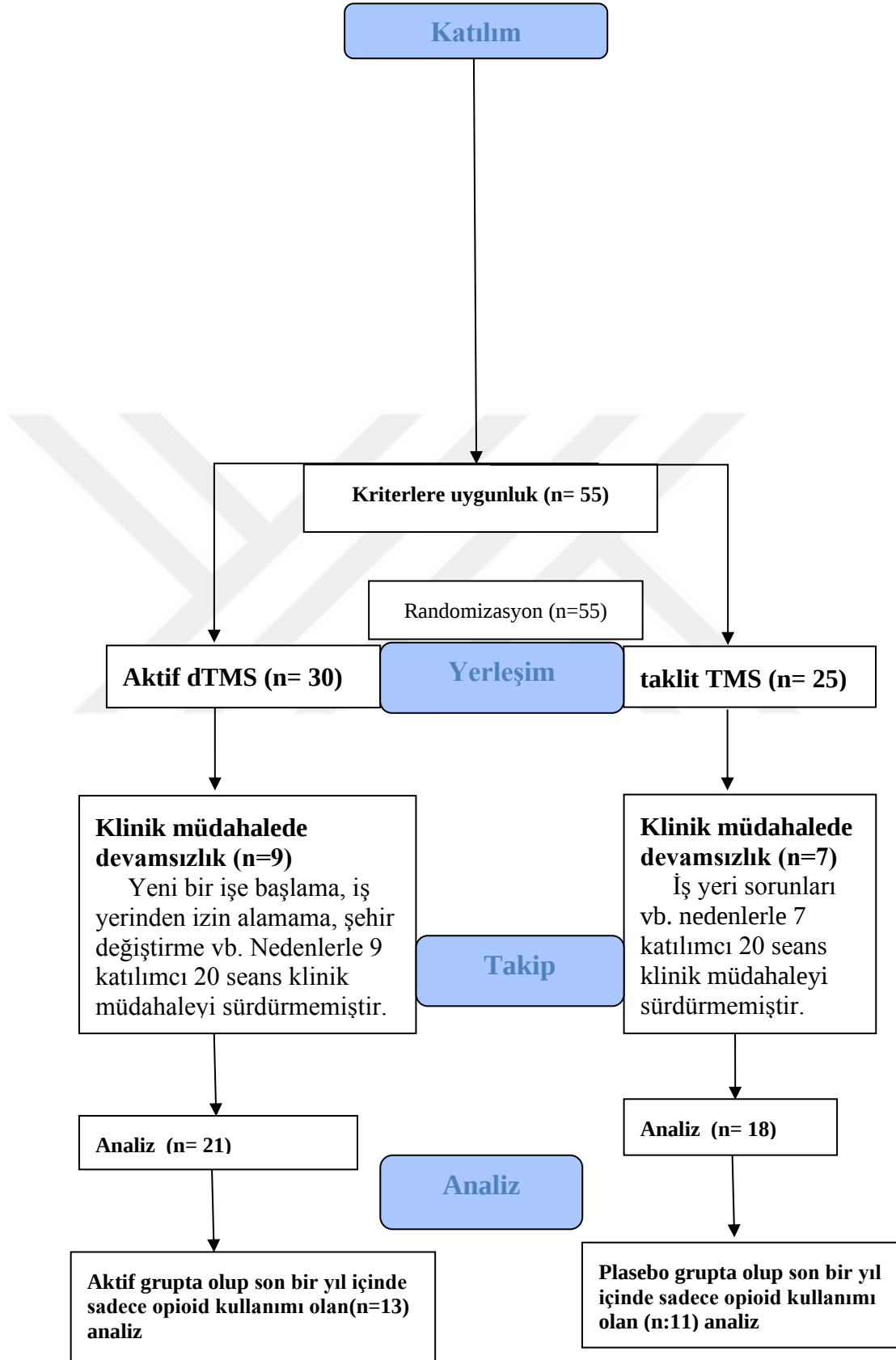
verilen, sekiz şeklinde geometrisi ve yan yana iki dairenin birleşimi ile oluşan, kafatasında uygun bölgeye yerleşime müsait fiziksel yapıya sahip olan, normal TMS bobinine benzeyen ancak manyetik alanı zayıflatan bir manyetik kalkanla donatılmış, amaca yönelik üretilmiş sahte TMS bobini ile uygulanmıştır. Aktif bir TMS bobini gibi konumlandırılan bu bobin sayesinde işitsel, görsel ve (dokunsal +/-) etkilerin iyi bir şekilde taklit edilmesi sağlanmıştır. Böylelikle kabul edilebilir bir kontrol grubu oluşturulmuş oldu.

Kontralateral abduktör pollicis brevis kasının tekli manyetik atım ile uyarıldığı manyetik büyüklük motor eşik olarak kabul edilmiştir. Aktif gruptaki katılımcılara motor eşik %110 büyüklüğünde uyarı verilmiştir. 75 dizi, her dizide 40 atım ve dizi aralığı 11 saniye olarak belirlenmiştir. Hem aktif hem de sahte dTMS gruplarının motor eşikleri, sol motor korteksin uyarılmasıyla belirlendi. TMS bobini sol motor kortekse yerleştirildi. Sol dorsolateral prefrontal bölge lokasyonu olarak Sskalp üzerinde kontralateral abduktör pollicis brevis kasının cevap verdiği noktanın 5 cm anterioru Sol dorsolateral prefrontal bölge lokasyonu olarak belirlenmiştir. Kontralateral abduktör pollicis brevis kasının tekli manyetik atım ile uyarıldığı manyetik büyüklük motor eşik olarak kabul edilmiştir. Aktif gruptaki katılımcılara motor eşik %110 büyüklüğünde uyarı verilmiştir. 75 dizi, her dizide 40 atım ve dizi aralığı 11 saniye olarak belirlenmiştir. Randomize çift kör bir şekilde aktif gruba sol DLPFK'ye günde iki defa olmak üzere 2 haftada toplam 20 seans 10 Hertz 3000 atım/gün dTMS tedavisi uygulanırken, plasebo gruba ise aynı bölgeye taklit TMS uygulanmıştır. Her TMS seansının başında motor eşik yeniden ölçülmüştür.

Ayrıca katılımcılara klinik müdahale seanslarından hemen önce opioid kullanımı ile ilgili 5 dakikalık bir görsel slayt gösterisi sunulmuş ve bunun sonucunda oluşan arzu ve aşermeyi klinik müdahale seansları sırasında baskılamaları istenmiştir. Konuyla ilgili görsel ipuçları Uluslararası Afektif Resim Sistemi (IAPS)' dan elde edilmiştir.

Katılımcılar dTMS uygulaması sonrasında iki ay boyunca takip edilmiş olup, AMATEM polikliniğinde rutin tedavilerine devam eden hastaların idrarda uyuşturucu testi sonuçları incelenmiştir.

Şekil 1: Consort Diagramı



VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Bağımlılık Profil İndeksi Klinik Formu (BAPİ-K)

BAPİ Ögel ve arkadaşları tarafından geliştirilen 37 soruluk bir formdur. Bağımlılığın farklı boyutlarını ölçmek ve değerlendirmektedir. Yanıt seçenekleri 0 ila 4 puan arasında değerlendirilmektedir. Beş adet alt ölçeği bulunmakta olup, alt ölçekleri madde kullanım isteğini (Craving), bağımlılık tanı ölçütlerini, madde kullanım özelliklerini, madde kullanımının kişinin yaşamına etkisini ve bırakma motivasyonunu değerlendirmektedir(172). Kaynak gösterildiği sürece kullanım izni bulunmaktadır(173). Madde kullanım özellikleri bölümünde çeşitli maddelerin kullanım sıklığını araştıran 12 soru, bağımlılık tanı ölçütleri kısmında 8 soru, madde kullanımının kişinin yaşamına etkisi kısmında 10, madde kullanım isteği kısmında 4 ve maddeyi bırakma motivasyonu kısmında ise 3 soru yer almaktadır. İstek ve bırakma motivasyonu kısımları kişinin son bir haftadaki durumuyla belirlenirken, öteki alt ölçekler kişinin son bir yılını değerlendirmektedir(172).

BAPİ ölçeğinin geçerlilik ve güvenirlik çalışmasında; ölçek bağlantılı geçerliliğini ve tanısız geçerliliğini saptamak için Michigan Alkolizm Tarama Testi (MATT), Penn Alkol Aşırma Ölçeği(PAÖÖ) ve Madde Aşırma Ölçeği (MAÖ), Değişime Hazır Olma ve Tedavi İsteği Ölçeği (SOCRATES), Bağımlılık Şiddetini Belirleme Ölçeği (ASI) ve DSM IV TR için yapılandırılmış klinik görüşme formu (SCID-1) kullanılmıştır. Çalışmanın güvenirlik analizlerinde tüm ölçeğin Cronbach alfa kat sayısı 0.89, alt ölçeklerin Cronbach alfa katsayıları ise 0.63 ila 0.86 arasında bulunmuştur. Alt ölçeklerin birbirleriyle ve toplam puan ile olan korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur. Sonuç olarak BAPİ alkol ve madde kullanan kişilerde kullanılabilen bağımlılığın boyutlarını, kişinin yaşamına etkisini, isteği ve bırakma motivasyonunu kısaca kişinin bağımlılık profil indeksini ortaya çıkaran geçerli ve güvenilir bir ölçek olarak ortaya çıkmıştır(172).

Madde Kullanım Özelliği Alt ölçeği

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11 ve 12. soruları kapsamaktadır. İlk 11 soruda belirtilen her bir madde için artan düzeyde kullanım sıklığı işaretlenmektedir. Ne kadar sık

kullanıyorsa o kadar yüksek puan almaktadır. 12. soruda ise madde etkisinde ne sıklıkta film kopması, kontrol kaybı gibi problemler yaşadığı değerlendirilmektedir. Ayrıca çoklu madde kullanımı durumunda daha fazla puan alınmakta olup bu bölümden en çok 8 puan alınmaktadır. İlk 11 sorunun her birinin 0-4 arasında puanlanmasından sonra aritmetik ortalaması alınıp çıkan sonuç 12. sorunun puanı ile toplanmaktadır.

Formülü: (ilk 11 sorunun puanlarının toplamı / 11) + (12. Sorunun puanı) şeklindedir(172,173).

Bağımlılık Tanı Ölçütleri Alt ölçeği

13,14,15,16,17,18,19 ve 20. sorular bu alt ölçeği oluşturmaktadır. Bu bölümde kişinin madde kullanımının DSM'deki tanı ölçütleri sorgulanmaktadır. Ne kadar yüksek puan alınırsa madde kullanım bozukluğunun DSM'deki tanı ölçütlerini o kadar iyi karşıladığı sonucuna varılmaktadır. 13. ve 14. sorular kullanılan maddeye karşı toleransı 15. ve 16. sorular kullanılan maddeye karşı yoksunluk belirtilerini ölçmektedir. Bu alt ölçeğin puanı hesaplanırken 13 ve 14. soru birleştirilip aritmetik ortalaması alınarak tek bir soruymuş gibi; yine aynı şekilde 15 ve 16. sorular birleştirilip aritmetik ortalaması alınarak tek bir soruymuş gibi değerlendirilir. Formülü ise ((13. Soru+ 15. Soru) % 2)+((16. Soru +17. Soru)%2) + 17. Soru + 18. Soru+ 19. Soru + 20. Soru şeklinde olup en çok toplam puanı 24'tür(172,173).

Madde Kullanımının Kişinin Yaşamına Etkisi Alt ölçeği

21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ve 31. sorular madde kullanımının kişinin yaşamına etkisini inceleyen sorulardır. Eğitim ve iş yaşamına etkisi, mesleki alanda etkisi, aile ilişkileri ve öteki sosyal ilişkilere etkisi, ruhsal ve bedensel sağlığa olan etkisi, ekonomik anlamda etkisi ile maddenin kavga, kaza, yasal sorunlar gibi sorunlara yol açıp açmadığı, gündüz madde kullanımının olup olmadığı, madde kullanımının kişinin zamanının ne kadarına mal olduğu bu bölümde ele alınmaktadır. Bu bölümden yüksek puan alma madde kullanımının kişinin hayatına olumsuz anlamda etkisinin fazla olduğu anlamına gelmektedir. Bu alt ölçeğin puanı maddelerin her birinin puanlarının toplamıyla elde edilir. Alınabilecek en yüksek puan 40'tır.

Formülü ise 21. Soru + 22. Soru + 23. Soru + 24. Soru + 25. Soru + 26. Soru + 27. Soru + 28. Soru + 29. Soru + 31. Soru şeklindedir(173).

Madde Kullanma İsteği Alt ölçeği

30, 32, 33 ve 34.sorular görüşme yapılan hastanın son bir haftalık süredeki madde kullanma isteğinin şiddetini değerlendirmektedir. Alınan puanın artması madde kullanma isteğinin arttığını göstermektedir. Bu alt ölçekten alınabilecek en yüksek puan 16, en düşük puan 0 olmaktadır. Formülü ise 30. Soru + 32. Soru + 33. Soru + 34. Soru şeklindedir(173).

Maddeyi Bırakma Motivasyonu Alt ölçeği

35, 36, ve 37. Sorular maddeyi bırakma motivasyonunu ölçen sorulardır. Değerlendirmede yine son bir hafta alınır. Bu alt ölçekten alınan puanın artışı, maddeyi bırakma motivasyonunun artışı, bırakma motivasyonunun artışı da bağımlılık profil indeksinin fazla olması olarak değerlendirilmiştir. Böylelikle motivasyon bir taraftan tedavi için önemli bir faktör olmakla birlikte öteki taraftan dolaylı olarak bağımlılık indeksinin fazla olması olarak ele alınmıştır. Bu bölümden alınabilecek en yüksek puan 12, en düşük puan ise 0'dır. Formülü: 35. Soru + 36. Soru + 37. Soru şeklindedir(173).

Vizüel Analog Skala (Opioid Aşermesi Vizüel Analog Skala) (OC VAS)

Opioid kullanım bozukluğu bağlamında hasta tarafından bildirilen aşermeyi değerlendiren 85 çalışmanın (gözlemsel, araştırma, randomize kontrollü ve diğer çalışma türleri dahil olmak üzere) yakın zamanda yapılan bir incelemesi, aşermeyi değerlendirmek için 15 farklı değerlendirmenin kullanıldığını ortaya koymuştur(174). 15 farklı değerlendirmeden psikometrik olarak sadece 6'sı güvenilirlik ve/veya geçerlilik açısından değerlendirilmiştir. Açık ara farkla, en yaygın kullanılan değerlendirme (41/85 çalışmada), şiddeti (veya aşermenin başka bir yönünü) yakalamak için görsel analog ölçeği (VAS) kullanan hasta tarafından bildirilen bir sonuç ölçüsü olmuştur(174).

VAS değerlendirmeleri, kullanım kolaylığı ve istatistiksel analizler için sürekli bir değişken olarak ele alınabilen basit sayısal puanlama nedeniyle yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu özellikler, kısmen uzun süreli tedavi sırasındaki eğilimlerin

analizini kolaylaştırarak, VAS' ın Opioid Kullanım Bozukluğu hastalarında aşırma şiddeti ölçümlemlerini klinik ortamda da yararlı kılmaktadır(175).

VAS, öznel özellikleri veya tutumları ölçmek için kullanılan psikometrik yanıt ölçekleridir ve geçmişte çok sayıda bozukluğun yanı sıra piyasa araştırmaları ve sosyal bilim araştırmalarında da kullanılmıştır(176,177). Grafik skala metodu olarak ilk defa 1921 de tanımlanmıştır(176).

1940'lara kadar sadece bir avuç sosyomedikal ve psikoloji ile ilgili yayın vizüel analog skala ile ilgiliydi. 1960'lı yıllara kadar literatür VAS'ın kullanımı ve incelenmesine yeniden ilgi göstermemiştir(178).

VAS terimindeki “görsel, vizüel” sözcüğü, soyut ve herhangi bir şekilde temsil edilemeyen değerlendirme ölçeklerinin (“... kendimi iyi hissetmiyorum...” gibi) aksine; bu tür skalanın (düz çizgi); gözle görülür, somut doğasını vurgulamaktadır. “Analog” kelimesi sonsuz değişken içinde sürekli değişen yanıt formatını vurgulamaktadır. Özellikle bilgisayar teknolojisinin ortaya çıkışından bu yana, "dijital" kelimesine sözlü bir ayırım yapılmıştır. Bu sayede ölçülmek istenen değişkenin bit başına her zaman adım adım bir değişiklik olur. Dolayısıyla VAS fiilen sınıfsızdır, yani teorik olarak uç noktalar arasında sonsuz sayıda geçişe izin verir; değişken gizli bir sürekliliktir(176).

VAS genellikle her iki ucunda duygunun uç noktalarını ifade eden sözlü tanımlayıcıların bulunduğu 100 mm uzunluğunda yatay bir çizgidir. Hastalar, semptom şiddetine veya kontrol durumuna en iyi karşılık gelen noktayı çizgi üzerinde işaretler. Bu amaçla, düz çizgi üzerinde, semptom derecelerini en doğru şekilde ifade eden noktaya çarpı işareti koymaları istenir(176).

VAS okunurken, yanıtlayanın artı işaretinin konumuna genellikle 0 ila 100 arasında bir puan verilir. Kağıt biçiminde belgelenirse, puanlar daha sonra milimetrelik bir şerit metre kullanılarak 100 değerli bir ölçeğe kolayca aktarılabilir. Yüzde birlere bölmenin yeterince hassas olduğu kabul edilir(178).

OC-VAS'ın psikometrik değerlendirmesinde kullanılan destekleyici ölçümler arasında PRO enstrümanları Öznel Opiat Yoksunluk Ölçeği (SOWS) yer almaktadır.

OC-VAS'ın psikometrik değerlendirilmesi geniş bir Opioid Kullanım Bozukluğu olan popülasyonda çalışılmıştır. OC-VAS' ın psikometrik değerlendirmesi opioid kullanımını tahmin etme kabiliyeti ve klinisyenlere tarafından bildirilen global

ölçümlerle korelasyonu, Opioid kullanım bozukluğu olan hastaların bu ölçekle kapsamlı olarak değerlendirilmesinin ve Opioid kullanım bozukluğu tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesini desteklemiştir.

Bu çalışmada, OC-VAS katılımcılara tedaviden önce tedavi ortasında(1 hafta) tedavi bitiminde (2 hafta) ve tedaviden 1 ve 2 ay sonra uygulanmış ve OC-VAS skorundaki baz çizgiye göre değişim incelenmiştir. Katılımcılardan opioid aşerme gücünü 10 cm'lik bir çizgi üzerinde belirtmeleri istenmiştir; 0 = aşerme yok ve 10 = şimdiye kadarki en güçlü aşerme.

Katılımcılara, sol ucunda 0 ve sağ ucunda 10 olan 10 cm'lik bir çizgi gösteren bilgisayarlı bir tablet verilmiş ve şu soru sorulmuştur: "Sıfır (0) 'Hiç Aşerme Yok' ve 10 'Şimdiye Kadarki En Güçlü Aşerme' anlamına gelmek üzere, lütfen çizgi üzerinde mevcut opioid aşerme durumunuzu temsil eden noktayı belirtiniz."

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

HDDÖ 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir. Depresyonun şiddetini ölçmek amacıyla oluşturulmuştur(179). Depresif semptomların şiddetini ölçmek amacıyla Türkiye’de klinisyenler tarafından kullanılan ölçeklerin en sık olanlarından biridir(180). Orijinal ölçek 21 maddeden oluşmaktadır(179). Hamilton ilk 17 maddenin kullanılmasını önermiştir. Geriye kalan dört madde ya depersonalizasyon gibi depresyonda seyrek görülen maddelerdir ve ya hastalığın günlük değişimler gibi boyutunu ölçmektedir. Diurnal varyasyonun depresyonun ağırlığından ziyade tipini belirtmesi nedeniyle ve diğer üçünün de Hamilton’a göre nadir görülmesi sebebiyle değerlendirmeye alınmaz(180,181). Türkçesinin geçerlilik ve güvenirlik çalışmasını Asena Akdemir ve meslektaşları yapmıştır(181). Max Hamilton’un geliştirdiği şekliyle ölçek klinik görüşme esnasında klinisyen tarafından depresyonda olan hastanın depresif belirtilerinin şiddetini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Tedavi sonuçlarını takip etmek için de pratik bir değeri vardır(181). Ölçek ilk çıktığı zamanlarda hekimlerin açık uçlu sorularla hastadan aldığı cevaplara dayanmaktayken süreçte standardize hale getirmek amacıyla sabit bazı soruları içerecek şekilde yapılandırılmış bir görüşme haline getirilmiştir(182).

HDDÖ 17 maddeli yapılandırılmış bir görüşme ölçeği olup, her maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığına ve bulunuyorsa ne şiddette bulunduğu bakılmaktadır. Uzman hekim tarafından her bir maddede bulunan belirtinin, hastaya

sorulacak sorularla ‘hafif’ ‘orta’ ‘şiddetli’ gibi şiddet derecesinin belirlenmesiyle kullanılır. Değerlendirme sonrasında 0-53 arası puan elde edilmektedir. Puandaki artış depresyonun şiddetindeki ağırlığa işaret etmektedir(181).

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HADÖ, başlangıçta hastalardaki anksiyetenin şiddetinin tayin edilmesi amacıyla Max Hamilton tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir ölçektir(183). Günümüzde anksiyete bozukluklarıyla ilgili yapılan araştırmalarda anksiyetenin şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan en sık ölçeklerden biridir(184).

HADÖ kişinin son 72 saat içindeki anksiyete düzeyini belirlemek amacıyla hazırlanmış 14 sorudan oluşan bir ölçektir. Anksiyetenin hem ruhsal hem de bedensel belirtilerini oluşturan maddeleri içermektedir. Klinisyen her madde için 0 (yok) ile 4 (çok şiddetli) arasında değerlendirilen bir puan vererek belirtilerin şiddetini elde etmekte ve toplam puanı saptamaktadır. Böylelikle 0 ila 56 puan arasında bir değer elde edilmektedir. Ülkemizde farklı topluluklarda geçerliliği ve güvenilirliğini kanıtlanmış olan, durumluk ve sürekli kaygı düzeylerini belirlemek amacıyla oluşturulmuş bir öz bildirim ölçeği olan Spielberger Durumluluk Sürekli Kaygı Envanteri’nin puanları ile hastaların HAMA toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür(183,184).

Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11

BIS-11, ilk olarak 1990'larda Dr. Barratt ve Uluslararası Dürtüsellik Araştırmaları Derneği tarafından oluşturulan ve yaygın olarak kullanılan 30 soruluk bir öz bildirim ölçeğidir. Hem araştırma hem de klinik ortamlarda dürtüsellüğün değerlendirilmesi için özel olarak tasarlanmış ve en yaygın olarak uygulanan öz bildirim ölçümlerinden biridir. Başlangıçta Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilmiş olmasına rağmen, BIS-11 dünya çapında yaygın olarak uygulanmış ve birçok dile çevrilmiştir(185). BIS-11, "çok yönlü" bir sürekli dürtüsellik ölçümü olarak tasarlanmıştır. Altı adet birinci dereceden faktör (dikkat, motor, öz kontrol, bilişsel karmaşıklık, sebat ve bilişsel dengesizlik dürtüsellliği) ve üç adet ikinci dereceden faktör (dikkat, motor ve planlamama dürtüsellliği) içermektedir. Birçok bilimsel makale sadece toplam puanı rapor etmektedir; bireysel katkılarını hesaba katmak için en azından ikinci dereceden faktörlerin rapor edilmesi tavsiye edilmektedir(186,187).

1=Nadiren/Hiçbir zaman ile 4=Neredeyse her zaman/Her zaman arasında değişen dörtlü Likert ölçeği üzerinden değerlendirilir. Toplam puanlar 30 ila 120 arasında değişebilir. Toplam skorun, 1. veya ikinci dereceden skorların yorumlanmasına yardımcı olacak sınırlı psikometrik çalışma vardır. Bununla birlikte, BIS-11'deki yüksek puanlar daha yüksek dürtüsellik seviyelerini yansıtmaktadır. Dürtüsellik transdiagnostik bir semptom olduğundan, anket tanı koymak veya tedavi ilerlemesini derecelendirmek için kullanılmak üzere tasarlanmamıştır(185,188).

Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışmasında, ölçek üniversite öğrencilerine, bipolar bozukluklu hastalara ve madde kullanım bozukluğu tanısı almış kişilere uygulanmıştır. Türkçe versiyonunda ölçeğin ve alt ölçeğin iç tutarlılığı Cronbach alfa katsayıları hesaplanarak değerlendirilmiş ve test-tekrar test yapısına ve faktör analizine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda ise BIS-11'in türkçe versiyonunun iyi test, tekrar test güvenirliği ve kabul edilebilir iç tutarlılık düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Türkçe versiyonunun orijinal ölçekle benzer faktör yapısına sahip olduğu görülmüştür. Sonuç olarak ölçeğin türkçe versiyonunun hem sağlıklı kişilerde hem psikiyatrik hasta gruplarında dürtüsellığı ölçebilen geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu görülmüştür(189).

Etik Kurul Onayı

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29.04.2021 tarihli 60116787-020-49201 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Tezin maddi desteği Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından karşılanmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analiz aşamasında verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 22.0, windows paket programı kullanılmıştır. İki grup arasındaki kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki kare testi uygulanmıştır. İki grup arasındaki sürekli değişkenleri karşılaştırmak için normal dağılıma uyup uymadığına bakılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için

bağımsız değişkenlerde Mann Whitney U testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise student t testi kullanılmıştır.

Sürekli değişkenlerde takiplerdeki ölçek skorlarının tedavi öncesine göre ortalama değer farkının gruplar arasında karşılaştırılması için de Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenlerin tedavi öncesinden takip sonuna kadar olan süreçteki değişimini her iki grupta ayrı ayrı değerlendirmek için Friedman analizi kullanılmıştır.

Tekrarlayan değerlendirmeler olduğundan, aktif ve taklit gruplar arasında bağımlı değişkenlerin zaman içerisindeki değişimini gruplar arasında karşılaştırmak için genelleştirilmiş tahmin denklemi (GEE) yöntemi kullanılmıştır. Aşerme düzeyi için grup*zaman etkileşimini değerlendirirken BuN dozu kontrol edilmiştir. Testler için istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya opioid kullanım bozukluğu tanılı 55 hasta dahil olmuştur. 16 hasta süreçte çalışmayı devam ettirmemiştir. Çalışmayı devam ettirmeyen 16 hastanın 9 tanesi aktif, 7 tanesi plasebo grupta bulunmaktadır. Çalışmayı tamamlayan 39 hastanın 21 tanesi aktif, 18'i plasebo grupta bulunmaktadır. Aktif ve plasebo gruplar arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, çocuk sahibi olup olmamak ve madde kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Psikiyatrik hastalık öyküsü bakımından plasebo grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sayıda katılımcıda psikiyatrik hastalık geçmişi mevcuttur. Bu bulgular tablo 2 'de özetlenmiştir.

Çalışmayı tamamlayan 39 hastanın 23 tanesi AMATEM servisinde yatarak tedavi olduğu zaman diliminde TMS almıştır. Bu 23 katılımcının 12'si aktif, 11'i plasebo grupta yer almaktadır. 16 katılımcı ise ayaktan TMS seanslarına gelip tamamlamışlardır. Bu 16 katılımcının 9'u aktif, 7'si plasebo grupta yer almaktadır.

Aktif ve taklit dTMS alan grupların BAPİ toplam puan ve alt ölçek puanlarının karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İki grubun BAPİ puan karşılaştırmasına ait bulgular Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 2: Aktif ve plasebo grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

		Aktif(n: 30)	Plasebo(n:25)	Gruplar arası p
yaş		25,38 ± 3,46	25,83 ± 3,29	0,68(Z:-0.416)
Cinsiyet	Erkek	19(%90,5)	14 (%77,8)	0,387 (X ² : 1.201)
	Kadın	2(%9,5)	4 (%22,2)	
Medeni Durum	Evli	5	4	1,0 (X ² :0.014)
	Bekar	16	14	
Eğitim Durumu	İlkokul	15 (%71,4)	11 (61,1)	0,496(X ² :0.464)
	Lise ve üstü	6 (%28,6)	7(38,9)	
Çocuk sahibi	var	6(%28,6)	3(%16,7)	0,464(X ² :0.774)
	yok	15(%71,4)	15(%83,3)	
Psikiyatri Geçmişi	var	3(%14,3)	8(%44,4)	0,037 (X ² :4.353)
	yok	18(%85,7)	10(%55,6)	
Opioid Kullanım süresi	5 yıl altı	3(%14,3)	1(%5,6)	0,609 (X ² :2.125)
	5 yıl üstü	18 (85,7)	17(%94,4)	
Tedavi durumu	Tamamlayan	21 (%70)	18(%72)	1.0 (X ² :0.026)
	Tamamlamayan	9(%30)	7(%28)	

Ki kare istatistiksel analiz yöntemi kullanılmıştır. Yaş ortalama değerleri karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 3: Aktif dTMS ve plasebo gruplarındaki tedaviyi tamamlayan hastaların BAPİ puanlarının karşılaştırılması.

	Aktif(n: 21) AO±SS	Plasebo (n: 18) AO±SS	Gruplar arası p (z)
Bapi toplam puanı	12,36 ± 3,71	12,24 ± 4,2	0,967 (z=-0,056)
Madde kullanım özelliği	1,4 ± 1,28	1,74 ± 1,41	0,587 (z=-0,564)
Tanı kriterleri	16,6 ± 7,88	19 (16,75 - 20)	0,321 (z=-1,004)
Yaşam üzerine etkisi	24,24 ± 12,14	30 (23,5 - 33,75)	0,512 (z=-0,665)
Şiddetli istek	12,05 ± 2,91	11,72 ± 2,54	0,714 (t=0,369)
Motivasyon	10,38 ± 2,06	10 (9 - 11,25)	0,282 (z=-1,116)

Mann Whitney U istatistiksel analizi kullanılmıştır. AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma

Aktif dTMS ve taklit TMS alan grupların takip süresince kullandıkları BuN doz ortalamaları karşılaştırıldığında başlangıç, 1. Hafta, 2. hafta (tedavi sonu), 1. ay ve 2. ayda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p: 0.335, z: -1.017) Bulgular tablo 4 'te özetlenmiştir.

Katılımcılar 20 seanslık klinik müdahaleye başlamadan önce, klinik müdahalenin başlangıcından 1 hafta sonra (klinik müdahalenin 10. seans sonrası), 20 seans tamamlandıktan hemen sonra (başlangıçtan itibaren 2. hafta), klinik müdahale bitiminden bir ay ve iki ay sonraki takiplerde katılımcılardan opioid aşermesine yönelik OC-VAS skorları elde edilmiştir. Başlangıç noktasında, 2. haftada ve 2. ayda tüm katılımcılara HDDÖ, HADÖ ve BIS-11 uygulanmıştır. Hastaların başlangıçtaki, tedavi bitimi olan 2. haftadaki ve tedavi sonrası 2. Aydaki HDDÖ, HADÖ ve BIS-11 skorları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bulgular tablo 5'te yer almaktadır.

Tablo 4: Aktif dTMS ve plasebo gruplarındaki başlangıç, 1. hafta, 2. hafta, 1. ay ve 2. ayda kullanılan BuN tedavi dozlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Aktif dTMS(n:21)			Plasebo (n:18)			p (Z)
	AO±SS	Med (IQR)	Min-maks	AO±SS	Med (IQR)	Min-maks	
başlangıç	9,71 ± 5,26	8 (7 - 16)	0 - 16	10,44 ± 5,47	8 (6 - 16)	0 - 16	0.791 (-0,296)
1. hafta	8,86 ± 5,71	8 (5 - 16)	0 - 16	9,78 ± 5,48	8 (5,5 - 16)	0 - 16	0.707 (-0,407)
2. hafta	9,05 ± 5,57	8 (5 - 16)	0 - 16	9,67 ± 5,54	8 (5,5 - 16)	0 - 16	0.9 (-0,146)
1. ay	9,43 ± 5,77	8 (5 - 16)	0 - 16	11,11 ± 5,54	14 (6 - 16)	0 - 16	0.426 (-0,854)
2. ay	9,33 ± 5,74	8 (5 - 16)	0 - 16	11,33 ± 5,31	14 (7,5 - 16)	0 - 16	0.335 (-1,017)

Mann Whitney U istatistiksel analizi kullanılmıştır. AO: aritmetik ortalama Med(IQR): Median değer ve çeyrekler açıklığı, min-maks: minimum ve maksimum değerleri

OC-VAS skorlarının tedavi başlamadan önceki durumlarına göre 1. hafta ve 2. hafta, 1. ay ve 2. aydaki skorlara göre değişimlerin iki grup arasında anlamlı farklılık olup olmadığı istatistiksel olarak incelenmiştir. Sonuçta 1. hafta ile başlangıç arasındaki, 2. hafta ile başlangıç arasındaki, 1. ay ile başlangıç arasındaki ve 2. ay ile başlangıç arasındaki OC-VAS skorları değişimleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 6) OC-VAS skoru ortalamalarındaki değişimler şekil 2 'de gösterilmiştir. Buna göre aktif dTMS alan grupta 2. ayın sonunda OC-VAS skoru ortalamasının daha düşük olduğu, plasebo grupta ise daha yüksek olduğu görülüyor olsa da bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Tablo 5: Başlangıç, 2. hafta ve 2. aydaki HDDÖ, HADÖ,BIS-11 skorlarının AO'ları, SS değerleri, Med, IQR ve min-maks değerleri ve istatistiksel analizi.

	Aktif dTMS(n:21)			Plasebo(n:11)			Gruplar arası p değeri(z, t değerleri)
	AO±S S	Med(IQR)	Min-max	AO±SS	Med(IQR)	Min-max	
HDDÖ başlangıç	13,67 ± 8,49	14 (7 - 21)	0-28	16,11 ± 8,59	19,5 (11,2 - 22,2)	0-26	0,364 (z=-0,917)
HDDÖ 2.hafta	3,86 ± 5,69	1 (0 - 8)	0-20	4,94 ± 5,13	3,5 (0 - 8,25)	0-17	0,321 (z=-1,04)
HDDÖ 2.ay	2,62 ± 4,57	0 (0 - 4,5)	0-15	4,56 ± 4,9	3,5 (0 - 8,5)	0-16	0,112 (z=-1,708)
HADÖ başlangıç	11,9 ± 10,57	8 (2,5 - 20)	0-34	16,78 ± 10,71	19,5 (7,75 - 24)	0-39	0,162 (t=-1,427)
HADÖ 2.hafta	2,9 ± 3,92	1 (0 - 4)	0-13	5,83 ± 7,43	3 (0,75 - 11,5)	0-23	0,234 (z=-1,235)
HADÖ 2.ay	2,9 ± 3,92	0 (0 - 2)	0-13	4,94 ± 5,93	2 (0 - 9,25)	0-17	0,053 (z=-2,037)
BIS-11 başlangıç	71,62 ± 13,71	71 (60 - 83,5)	50 - 97	75,44 ± 12,52	77,5 (65,5 - 85,25)	47 - 94	0,372 (t=-0,904)
BIS-11 2. hafta	62,43 ± 13,65	59 (53 - 73)	36 - 90	64,89 ± 9,55	66 (58,75 - 71,5)	42 - 78	0,525 (t=-0,642)
BIS-11 2. ay	59,19 ± 13,71	58 (50,5 - 66,5)	36 - 90	63,67 ± 10,34	67 (52,25 - 71,5)	45 - 77	0,165 (z=-1,395)

Normal dağılım gösterenler Student t test ile normal dağılım göstermeyenler Mann Whitney U İstatistiksel analiz yöntemiyle analiz edilmiştir. AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma, Med(IQR): median değer ve çeyrekler açıklığı, min-max: minimum maksimum değerleri

Tablo 6: Başlangıç noktasına göre 1. haftada 2. haftada 1. ayda ve 2. ayda OC-VAS skorları değişimlerinin aritmetik ortalaması ve standart sapmaları, aktif rTMS ile plasebo grupları arasında OC-VAS skor farklarının karşılaştırılması istatistiksel analizi

	Aktif dTMS (n:21) (AO±SS)	Plasebo (n:18) (AO±SS)	P (t/z)
VAS _{1. hafta-başlangıç}	3,33 ± 2,69	3,28 ± 3,04	0,952 (t=0,061)
VAS _{2.hafta-başlangıç}	5,86 ± 3,04	4,94 ± 2,9	0,294 (z=-1,072)
VAS _{1.ay-başlangıç}	5,19 ± 3,22	3,72 ± 3,21	0,165 (z=-1,403)
VAS _{2. ay- başlangıç}	4,57 ± 3,44	3,06 ± 2,98	0,165 (z=-1,417)

Normal dağılım gösterenler Student t test ile normal dağılım göstermeyenler Mann Whitney U istatistiksel analizi kullanılmıştır. AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma

Katılımcılar dTMS tedavisi aldıkları süre boyunca hastanedeki AMATEM yataklı servisi ve polikliniğinde aldıkları farmakolojik tedavi olan BuN tedavisine devam etmiş olup, bazı hastaların klinik durumlarına göre aldıkları BuN dozu araştırmacılar dışındaki klinisyenler tarafından değiştirilmiştir. Etik sebepler

nedeniyle hastaların aldıkları ilaçların dozu sabitlenmemiştir. İlaç dozlarındaki değişim kliniğimizde hastane kayıtları üzerinden ve görüşmeler esnasında kaydedilmiştir. Tablo 7’de tedavinin başlangıç noktasındaki duruma göre 1. hafta 2. hafta, 1. ay ve 2. Aydaki BuN doz farkı ortalamalarının aktif dTMS ve plasebo grupları arasında karşılaştırılması yer almaktadır. Yapılan istatistiksel analizde BuN doz değişimleri açısından başlangıç noktasına göre 1. hafta, 2. hafta, 1. ay ve 2. ayda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Şekil 3’te her iki gruptaki hastaların belirtilen zamanlardaki BuN doz ortalamaları grafikte gösterilmiştir. Buna göre plasebo gruptaki hastaların 2. aydaki BuN ilaç dozu ortalaması, aktif dTMS alan gruptaki hastaların 2. aydaki kullandıkları BuN dozu ortalamasına göre daha yüksek olduğu görülüyor olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7: Hastaların 1. hafta, 2. hafta, 1. ay ve 2. Ayda kullandıkları BuN dozlarının başlangıç noktasına göre farkının aktif dTMS ve plasebo gruplar arasında karşılaştırılması

	Aktif dTMS(n:21)(AO±SS)	Plasebo(n:18) (AO±SS)	p (z)
BuN _{1. hafta- başlangıç}	0,86 ± 4,59	0,67 ± 2,83	0,989 (z=-0,045)
BuN _{2. hafta- başlangıç}	0,67 ± 4,44	0,78 ± 3	0,967 (z=-0,08)
BuN _{1.ay-başlangıç}	0,29 ± 5,15	-0,67 ± 2,57	0,53 (z=-0,817)
BuN _{2. ay- başlangıç}	4,57 ± 3,44	3,06 ± 2,98	0,165 (z=-1,417)

Mann Whitney U istatistiksel analiz yöntemi kullanılmıştır. AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma

Tedavinin başlangıçtaki duruma göre 2. hafta ve 2. aydaki HDDÖ, HADÖ ve BIS-11 skorlarındaki değişim farklarının karşılaştırılması Tablo 8’de yer almaktadır. Yapılan istatistiksel analizde HDDÖ, HADÖ ve BIS-11 skorlarının başlangıçtaki duruma göre 2. hafta ve 2. aydaki değişimleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

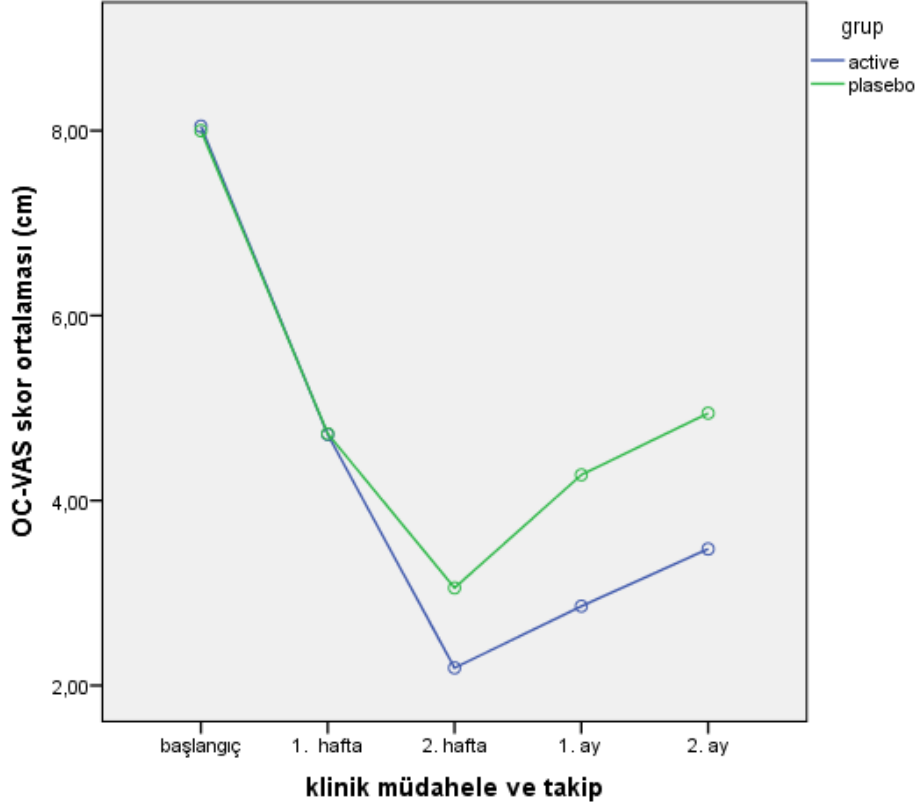
Son olarak iki grup arasında takip süreci içerisinde idrar opioid pozitifliği sadece aktif dTMS alan 2 kişide saptanmıştır. İki grup arasında süreç içerisinde saptanan idrarda opiat pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p:0.485)

Tablo 8: aktif dTMS ve plasebo gruplar arasında başlangıç noktasına göre HDDÖ, HADÖ, BIS-11 puan farklarının karşılaştırılması

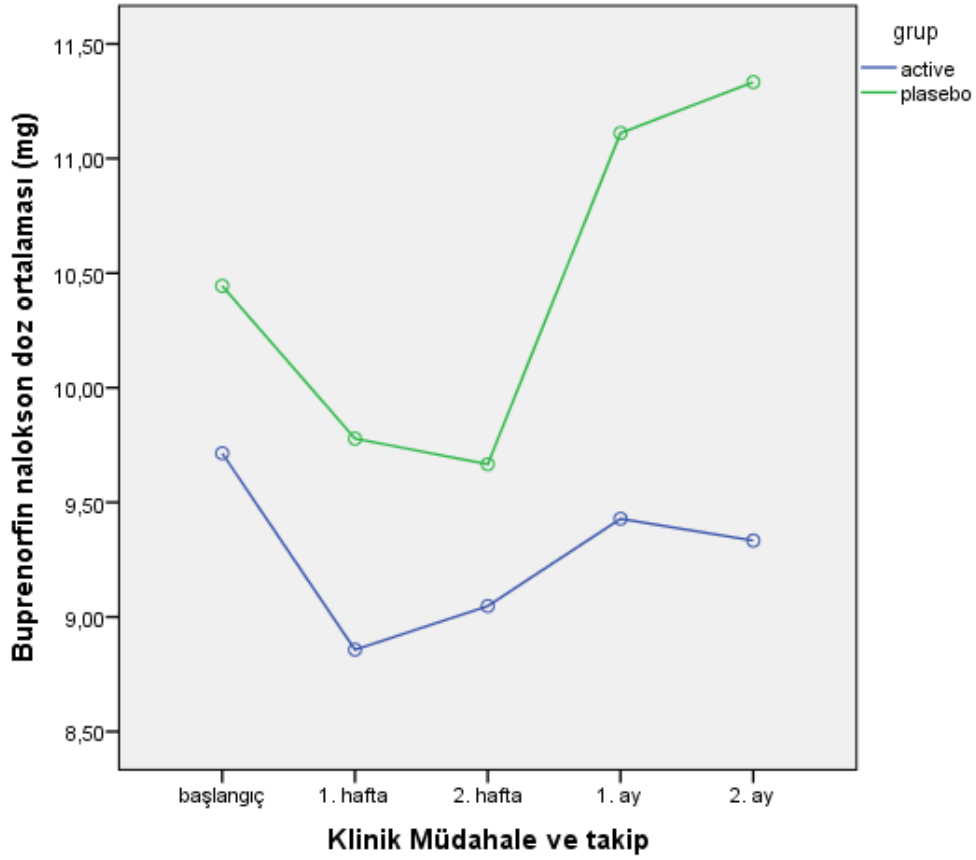
	Aktif dTMS (n:21) (AO±SS)	Plasebo (n:18) (AO±SS)	p (z/t)
HDDÖ _{2. hafta-başlangıç}	9,81 ± 8,81	12 (0 - 18,5)	0,587 (z=-0,567)
HDDÖ _{2. ay- başlangıç}	11,05 ± 8,95	12,5 (6,5 - 17,25)	0,85 (t=-0,191)
HADÖ _{2. hafta- başlangıç}	9 ± 10,18	10,94 ± 10,11	0,41 (z=-0,844)
HADÖ _{2. ay- başlangıç}	9,71 ± 10,44	11,83 ± 8,29	0,257 (z=-1,149)
BIS-11 _{2. hafta-başlangıç}	9,19 ± 14,32	10,56 ± 13,92	0,606 (z=-0,543)
BIS-11 _{2. ay- başlangıç}	12,43 ± 15,05	8 (0 - 19,5)	0,922 (z=-0,099)

Mann Whitney U istatistiksel analizi kullanılmıştır. AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma

Tüm grup ele alındığında başlangıç noktasına göre BuN tedavisinin dozlarının değişimleri, OC-VAS skorlarının ortalamasının değişimleri, HDDÖ skorlarının ortalamasının değişimleri, HADÖ skorlarının ortalamasının değişimleri, BIS-11 skorlarının ortalamasının değişimleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır.



Şekil 2: OC-VAS skolarındaki değişimin grafikte gösterimi. Başlangıç noktası TMS tedavisi başlamadan önceki, 1. hafta noktası TMS tedavisinden 1 hafta sonraki (yani klinik müdahalenin 10 seansından sonraki), 2. hafta noktası klinik müdahalenin 20 seans uygulanması sonrası, 1. ay noktası; klinik müdahale bitiminden 1 ay sonraki ve 2. ay noktası klinik müdahale bitiminden 2 ay sonraki zamanı temsil etmektedir.



Şekil 3: Hastaların BuN tedavisi dozlarının değişiminin grafikte gösterimi. Başlangıç noktası TMS tedavisi başlamadan önceki, 1. Hafta noktası TMS tedavisinden 1 hafta sonraki (yani klinik müdahalenin 10. seansından sonraki), 2. Hafta noktası klinik müdahalenin 20. seansından sonrası, 1. Ay noktası; klinik müdahale bitiminden 1 ay sonraki ve 2. Ay noktası klinik müdahale bitiminden 2 ay sonraki zamanı temsil etmektedir.

BuN dozları kontrol edilerek OC-VAS skorları bağımlı değişken alınıp Genelleştirilmiş Tahmini Denklemler yöntemiyle analiz edildiğinde; grubun Wald ki kare istatistiği 3.104, df: 1, p:0.078; zamanın Wald ki kare istatistiği 158.292, df:2, p:<0.001; gruplar arası zaman etkileşiminin Wald ki kare istatistiği: 2.665, df: 2, p: 0.264 olarak saptanmıştır. Buna göre, BuN dozları kontrol edildiğinde OC-VAS skorlarının gruplar arasında zamanla etkileşim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Wald ki kare: 2.665, df: 2, p:0.264)

HDDÖ skorları bağımlı değişken olarak genelleştirilmiş tahmini denklemler yöntemiyle analiz edildiğinde; grubun Wald ki kare istatistiği 0.541, df:1, p:0.462;

zamanın Wald ki kare istatistiği 52.942, df:2, p:<0.001; gruplar arası zaman etkileşiminin Wald ki kare istatistiği 0.868, df:2 p:0.648 olarak saptanmıştır. Buna göre HDDÖ skorlarının gruplar arasında zamanla etkileşim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Wald ki kare: 0.868, df:2, p:0.648)

HADÖ skorları bağımlı değişken olarak genelleştirilmiş tahmini denklemler yöntemiyle analiz edildiğinde; grubun Wald ki kare istatistiği 2.55, df:1, p:0.11; zamanın Wald ki kare istatistiği 44.586, df:2, p:<0.001; gruplar arası zaman etkileşiminin Wald ki kare istatistiği 0.039, df:2 p:0.981 olarak saptanmıştır. Buna göre HDDÖ skorlarının gruplar arasında zamanla etkileşim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Wald ki kare: 0.039, df:2, p:0.981)

BIS-11 skorları bağımlı değişken olarak genelleştirilmiş tahmini denklemler yöntemiyle analiz edildiğinde; grubun Wald ki kare istatistiği 1.448, df:1, p:0.229; zamanın Wald ki kare istatistiği 15.557, df:2, p:<0.001; gruplar arası zaman etkileşiminin Wald ki kare istatistiği 1.073, df:2 p:0.585 olarak saptanmıştır. Buna göre BIS-11 skorlarının gruplar arasında zamanla etkileşim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Wald ki kare: 1.073, df:2 p:0.585) Bu bulgular tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9: Tüm gruptaki hastaların(n:39) OC-VAS, HDDÖ, HADÖ, BIS-11, puanlarının başlangıçtan takip sürecinin sonuna kadar olan zaman dilimindeki gelişiminin gruplar arası karşılaştırılması

		Wald X ² :	df	p
Bağımlı değişken: OC-VAS BuN dozları kontrol edildiğinde	Kesim noktası	524.603	1	p:<0.001
	grup	3.104	1	0.078
	Zaman	158,292	2	p:<0,001
	Grupxzaman	2,665	2	0,264
Bağımlı değişken: HDDÖ	Kesim noktası	93,004	1	p:<0,001
	grup	0,541	1	0,462
	Zaman	52,942	2	p:<0,001
	Grupxzaman	0,868	2	0,648
Bağımlı değişken: HADÖ	Kesim noktası	66,385	1	p:<0,001
	grup	2,550	1	0,110
	Zaman	44,586	2	p:<0,001
	Grupxzaman	0,039	2	0,981
Bağımlı değişken: BIS-11	Kesim noktası	1909,958	1	p:<0,001
	grup	1,448	1	0,229
	Zaman	15,557	2	p:<0,001
	Grupxzaman	1,073	2	0,585

Genelleştirilmiş tahmini denklemler analizi kullanılmıştır. df: serbestlik derecesi

Çalışmaya dahil edilen opioid kullanım bozukluğu tanısı olan hastaların eş zamanlı başka maddeleri de kullandıklarından çalışmanın verilerinin analizinin ikinci aşamasında opioid dışındaki maddeleri (esrar, ekstazi, kokain, taş, uçucu madde ve amfetamin türevi olan maddeler) ayda 1’den daha sık kullanan hastalar dışlanarak sadece opioid kullanan bir alt grup oluşturulmuştur. Bu grup toplam 37 hastadan oluşmaktadır ve bu hastaların 21’i aktif dTMS, 16’sı taklit TMS grubundadır. Aktif dTMS grubunda bulunanların %61.9’ u (n: 13), plasebo grupta bulunanların %68.8’i (n: 11) çalışmayı tamamlamıştır.

Sadece opioid kullanım bozukluğu olan hastaların aktif ve plasebo gruplara ayrıldıklarında sosyodemografik verilerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 10’ da yer almaktadır. Aktif ve plasebo gruplar arasında yaş, cinsiyet, tedaviyi bırakma oranı, eğitim durumu, medeni durum, çocuk sahibi olma, psikiyatrik bozukluk öyküsü, madde kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 10. Sadece opioid kullanımı olan alt gruptaki hastaların (n:37) sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

		Aktif dTMS grup (n:21)	Plasebo grup (n:16)	p (Z/X ²)
Yaş		27,42±5,29	26,12±4,78	0,537 (z:-0,617)
Cinsiyet	Erkek	20 (%54,1)	11 (%29,7)	0,066 (4,69)*
	Kadın	1 (%2,7)	5 (%13,5)	
Tedaviyi tamamlama	tamamlayan	13 (%35,1)	11(%29,7)	0,739 (0,187)*
	bırakan	8 (%21,6)	5 (%13,5)	
Eğitim Durumu	ilköğretim	17 (%45,9)	11 (%29,7)	0,458 (0,735)*
	lise	4 (%10,8)	5 (%13,5)	
Medeni Durum	evli	5 (%13,5)	2 (%5,4)	0,458(0,735)*
	bekar	16 (%43,2)	14 (%37,8)	
Çocuk sahibi mi	var	15 (%40,5)	12 (%32,4)	1,0 (0,059)*
	yok	6 (%16,2)	4 (%10,8)	
Psikiyatrik geçmişi	var	2 (%5,4)	6 (%16,2)	0,055 (4,194)*
	yok	19 (%51,4)	10 (%27,0)	
Madde kullanım süresi	5 yıldan az	4 (%10,8)	4 (%10,8)	0,705 (0,19)*
	5 yıl ve fazla	17 (%45,9)	12 (%32,4)	

*Ki kare istatistiksel analizi kullanılmıştır. Yaş analizinde Mann Whitney U kullanılmıştır.

Sadece opioid kullanımı olup çalışmayı tamamlayan 24 hastanın (aktif: 13, plasebo:11) süreçteki ölçek puanlarının başlangıca göre değişimleri gruplar arasında karşılaştırıldığında 1. Aydaki OC-VAS değeri ile başlangıçtaki VAS değeri arasındaki

fark/değişim aktif ve plasebo gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. OC-VAS için diğer zaman aralıkları arasındaki farklar ve HDDÖ, HADÖ, BIS toplam skorlarının tedavi öncesi-sonrası farkları da aktif ve plasebo gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgular tablo 11’de yer almaktadır.

Tablo 11: Aktif dTMS ve plasebo grupların başlangıç durumlarına göre klinik müdahaleden hemen sonra, 1 ay ve 2 ay sonraki OC-VAS skorları farklarının ve BuN dozları farklarının; başlangıç durumlarına göre klinik müdahaleden hemen sonra ve 2 ay sonraki HDDÖ, HADÖ ve BIS-11 skorlarının farklarının karşılaştırılması

	Aktif dTMS grup (n:13)(ortalama sıralaması)	Plasebo grup (n:11)(ortalama sıralaması)	p, z değeri
VAS _{2. hafta-başlangıç}	14,96	9,59	0,063, -1,875
VAS _{1. ay-başlangıç}	15,35	9,14	0,030*, -2,16
VAS _{2. ay-başlangıç}	14,96	9,59	0,630, -1,875
BuN _{2. hafta-başlangıç}	13,27	11,59	0,569, -0,763
BuN _{1. ay-başlangıç}	12,85	12,09	0,820, -0,325
BuN _{2. ay-başlangıç}	13,27	11,59	0,569, -0,763
HDDÖ _{2. hafta-başlangıç}	11,38	13,82	0,424, -0,845
HDDÖ _{2. ay-başlangıç}	11,38	13,82	0,424, -0,845
HADÖ _{2. hafta-başlangıç}	10,54	14,82	0,150, -1,496
HADÖ _{2. ay-başlangıç}	10,54	14,82	0,150, -1,496
BIS-11 _{2. hafta-başlangıç}	12,12	12,95	0,776, -0,293
BIS-11 _{2. ay-başlangıç}	12,12	12,95	0,776, -0,293
BIS-11dikkat _{2. ay-başlangıç}	11,27	13,95	0,361, -0,947
BIS-11motor _{2. ay-başlangıç}	11,96	13,14	0,691, -0,415
BIS-11plnszlık _{2. ay-başlangıç}	13,08	11,82	0,691, -0,415

Mann Whitney U istatistiksel analizi kullanılmıştır.

Sadece opioid kullanımı olan alt grupta tedavi öncesi-tedavi sonu- 1. Ay takip- 2. Ay takip zamanlarındaki OC-VAS, HDDÖ, HADÖ, BIS-11 ölçek puanlarındaki değişimi değerlendirmek için bağımlı gruplar arasında normallik varsayımı sağlanmadığı durumlarda ortalama karşılaştırması yapabilmek amacı ile Friedman analizi yapılmıştır.

Sadece opioid kullanımı olan aktif gruptaki hastaların (n:13) başlangıçta OC-VAS değerine göre süreç içerisindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişim olduğu saptanmıştır (n: 13, ki kare: 23.68, df:3, p:0). Plasebo grubunda olan hastaların (n:11) da başlangıç değerine göre süreç içerisinde OC-VAS skorlarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişim olduğu saptanmıştır. (n: 11, ki kare: 17.12, df:3, p:0.001)

Sadece opioid kullanımı olup aktif grupta olan hastaların (n:13) başlangıçtaki BuN değerine göre süreç içerisinde BuN dozlarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişim olmadığı saptanmıştır (n: 13, ki kare: 1.75, df:3, p:0,624). Plasebo grupta olan hastaların (n:11) BuN başlangıç değerine göre süreç içerisinde BuN dozlarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişim olmadığı saptanmıştır (n: 11, ki kare: 4.28, df:3, p:0,232).

Sadece opioid kullanımı olup aktif grupta olan hastaların (n:13) başlangıçtaki HDDÖ değerine göre süreç içerisinde HDDÖ skorlarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişim olduğu saptanmıştır (n: 13, ki kare: 12.0, df:2, p:0.002). Plasebo grupta olan hastaların (n:11) başlangıçtaki HDDÖ değerine göre süreç içerisinde HDDÖ skorlarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişim olduğu saptanmıştır (n: 11, ki kare: 12.45, df:2, p:0.002).

Sadece opioid kullanımı olup aktif grupta olan hastaların (n:13) başlangıçtaki HADÖ değerine göre süreç içerisinde HADÖ skorlarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişim olduğu saptanmıştır (n: 13, ki kare: 12.08, df:2, p:0.002). Plasebo grupta olan hastaların (n:11) başlangıç HADÖ değerine göre süreç içerisinde HADÖ skorlarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişim olduğu saptanmıştır. (n: 11, ki kare: 13.88, df:2, p:0.001)

Sadece opioid kullanımı olup aktif grupta olan hastaların (n:13) başlangıçtaki BIS-11 değerine göre süreç içerisinde BIS-11 skorlarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişim olduğu saptanmıştır (n: 13, ki kare: 8.06, df:2, p:0.018). Plasebo grupta olan hastaların (n:11) başlangıç BIS-11 değerine göre süreç içerisinde BIS-11 skorlarının ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişim olduğu saptanmıştır (n: 11, ki kare: 10.32, df:2, p:0.006). Bulgular tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12: Sadece opioid kullananların olduğu alt grupta, aktif dTMS ve plasebo gruplardaki hastaların başlangıca göre takip sürecinin sonuna kadar OC-VAS skorlarının, BuN dozlarının, HDDÖ skorlarının, HADM skorlarının ve BIS-11 skorlarının değişimlerinin istatistiksel analizi

	Aktif dTMS grup(n:13)				Plasebo grup(n:11)			
	AO $\pm$ SS	X ²	df	p	AO $\pm$ SS	X ²	df	p
OC-VAS başlangıç	8,3 $\pm$ 0,75	23,68	3	<0,001*	8,27 $\pm$ 0,90	17,12	3	0,001*
OC-VAS 2. hafta	1,92 $\pm$ 2,28				2,81 $\pm$ 2,31			
OC-VAS 1. ay	2,23 $\pm$ 2,24				5,09 $\pm$ 3,41			
OC-VAS 2. ay	2,92 $\pm$ 3,06				5,54 $\pm$ 3,11			
BuN başlangıç	10,15 $\pm$ 4,43	1,75	3	0,624	10,90 $\pm$ 6,22	4,28	3	0,23
BuN 2. hafta	9,69 $\pm$ 4,30				9,63 $\pm$ 6,37			
BuN 1. ay	10,61 $\pm$ 4,85				11,45 $\pm$ 6,45			
BuN 2. ay	10,61 $\pm$ 4,85				11,01 $\pm$ 6,09			
HDDÖ başlangıç	10,69 $\pm$ 8,0	12,0	2	0,002*	14,36 $\pm$ 8,5	12,45	2	0,002*
HDDÖ 2. Hafta	2,0 $\pm$ 4,35				4,45 $\pm$ 4,74			
HDDÖ 2. Ay	2,0 $\pm$ 4,35				4,0 $\pm$ 4,47			
HADÖ başlangıç	8,76 $\pm$ 9,67	12,08	2	0,002*	15,18 $\pm$ 11,65	13,88	2	0,001*
HADÖ 2. Hafta	2,15 $\pm$ 3,38				5,18 $\pm$ 7,0			
HADÖ 2. Ay	1,53 $\pm$ 3,47				4,54 $\pm$ 5,82			
BIS-11 başlangıç	67,84 $\pm$ 11,35	8,06	2	0,018*	77,36 $\pm$ 8,90	10,32	2	0,006*
BIS-11 2. hafta	60,84 $\pm$ 9,67				65,09 $\pm$ 10,19			
BIS-11 2. ay	56,46 $\pm$ 8,96				63,27 $\pm$ 11,15			

Friedman istatistiksel analizi kullanılmıştır. AO: aritmetik ortalama, SS: standart sapma, df: serbestlik derecesi

BuN tedavisinin dozları kontrol edildiğinde OC-VAS skorları bağımlı değişken olarak alınarak Genelleştirilmiş Tahmini Denklemler yöntemiyle analiz edildiğinde; grubun Wald ki kare istatistiği 6.642, df: 1 p: 0.01, zamanın ki kare istatistiği 197.262, df:2 p<0.001; gruplar arası zaman etkileşiminin Wald ki kare istatistiği:6.481, df: 2, p:0.039 olarak saptanmıştır. Buna göre BuN tedavi dozları kontrol edildiğinde, OC-VAS skorlarının gruplar arasında zamanla etkileşim farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. (Wald ki kare 6.481, df:2, p: 0.039)

HDDÖ skorları bağımlı değişken olarak Genelleştirilmiş Tahmini Denklemler yöntemiyle analiz edildiğinde; grubun Wald ki kare istatistiği 2.175, df: 1, p:0.140; zamanın ki kare istatistiği 31.196, df:2, p<0.001; gruplar arası zaman etkileşiminin Wald ki kare istatistiği: 0.073, df: 2, p: 0.964 olarak saptanmıştır. Buna göre, HDDÖ skorlarının gruplar arasında zamanla etkileşim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Wald ki kare: 0.073, df: 2, p:0.964)

HADÖ skorları bağımlı değişken olarak Genelleştirilmiş Tahmini Denklemler yöntemiyle analiz edildiğinde; zamanın Wald ki kare istatistiği: 26.396, df: 2, p<0.001; gruplar arası zaman etkileşiminin Wald ki kare istatistiği: 0.212, df:2, p:0.899 olarak saptanmıştır. Buna göre, HADÖ skorlarının gruplar arasında zamanla etkileşim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Wald ki kare: 0.212, df:2, p:0.899)

BIS-11 skorları bağımlı değişken olarak Genelleştirilmiş Tahmini Denklemler yöntemiyle analiz edildiğinde; zamanın Wald ki kare istatistiği: 9.365, df: 2, p:0.009; gruplar arası zaman etkileşiminin Wald ki kare istatistiği: 1.135, df: 2, p:0.567 olarak saptanmıştır. Buna göre, BIS-11 skorlarının gruplar arası zamanla etkileşim farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Wald ki kare: 1.135, df: 2, p:0.567) Bulgular tablo 13'te özetlenmiştir.

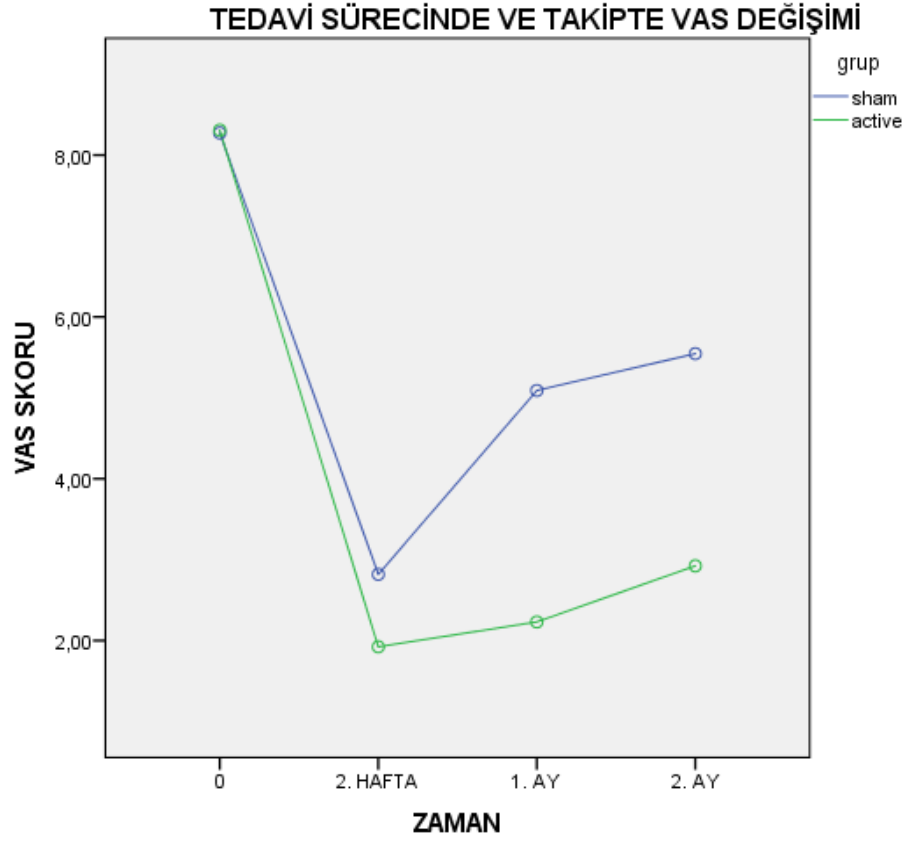
Şekil 4'te sadece opioid kullanımı olan hastaların (n:24) başlangıçtan 2 aylık takip sonuna kadar OC-VAS skor ortalamalarının değişimi grafikte gösterilmiştir.

Şekil 5'te sadece opioid kullanımı olan hastaların başlangıçta 2 aylık takip sonuna kadar BuN doz ortalamalarının değişimi grafikte gösterilmiştir

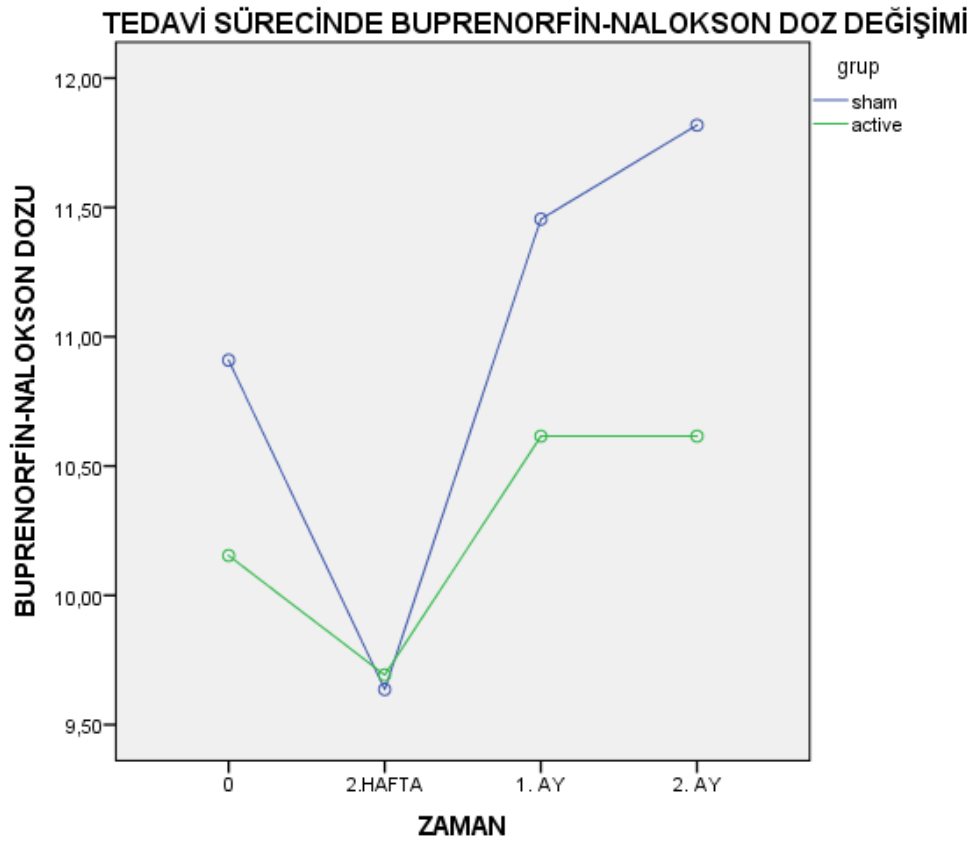
Tablo 13: Sadece opioid kullanımı olan hastaların (n:24) OC-VAS, HDDÖ, HADÖ, BIS-11, puanlarının başlangıçtan takip sürecinin sonuna kadar olan zaman dilimindeki değişiminin Genelleştirilmiş Tahmini Denklemler Analizi ile karşılaştırılması

		Wald ki kare	df	p
Bağımlı değişken: OC-VAS Kontrol edilen değişken: BuN dozları	Kesim noktası	486,049	1	<0,001
	grup	6,642	1	0,01
	Zaman	197,262	2	<0,001
	Grupxzaman	6,481	2	0,039*
Bağımlı değişken: HDDÖ	Kesim noktası	55,787	1	<0,001
	grup	2,175	1	0,14
	Zaman	31,196	2	<0,001
	Grupxzaman	0,073	2	0,964
Bağımlı değişken: HADÖ	Kesim noktası	37,783	1	<0,001
	grup	3,327	1	0,068
	Zaman	26,396	2	<0,001
	Grupxzaman	0,212	2	0,899
Bağımlı değişken: BIS-11	Kesim noktası	2111,826	1	<0,001
	grup	5,667	1	0,017
	Zaman	9,365	2	0,009
	Grupxzaman	1,135	2	0,567

Genelleştirilmiş Tahmini Denklemler istatistiksel analizi kullanılmıştır. df: serbestlik derecesi



Şekil 4: Sadece opioid kullanımı olan hastaların başlangıçtan 2 aylık takip sonuna kadar OC-VAS skor ortalamalarının grafikte gösterimi



Şekil 5: Sadece opioid kullanımı olan hastaların başlangıçtan 2 aylık takip sonuna kadar BuN doz ortalamalarının grafikte gösterimi

TARTIŞMA

Bu çalışma literatürde görüldüğü kadarıyla opioid kullanım bozukluğunda dTMS tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği ilk randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada opioid kullanım bozukluğunun nörobiyolojisinden yola çıkarak hem kortikal hem de orta beyin yapılarına manyetik ve elektriksel olarak etki ederek(17) aşırme belirtisinin düzeyini azaltabileceği hipotezi ile, sol DLPFK'ye çift konik bobin kullanılarak her seansta 10 Hertz frekansında, toplam 3000 atım ile günde iki defa toplam 20 seans derin rTMS uygulanmıştır. Uygulanan taklit TMS ve aktif dTMS'nin opioid aşırmesi, depresyon, anksiyete ve dürtüsellik düzeyleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde her iki uygulamada da opioid aşırmesi, depresyon, anksiyete ve dürtüsellik düzeylerinin tedavi öncesine göre tedavi sonunda ve 2 aylık takibin sonunda azaldığı saptanmıştır. Ancak iki uygulama arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki ve 2 aylık takibin sonundaki opioid aşırmesi, depresyon, anksiyete ve dürtüsellik düzeyi ve kullanılan BuN dozu farkları karşılaştırıldığında taklit ve aktif TMS uygulamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu da aktif dTMS'nin taklit TMS'ye üstünlük sağlamadığını göstermektedir. Çalışmanın son bir yıl içerisinde opioid dışında başka madde kullanımının olmadığı alt grupta dTMS'nin etkinliği değerlendirildiğinde ise aşırme düzeylerinin aktif dTMS alan grupta, plasebo gruba göre aşırme düzeyinde anlamlı düzeyde daha fazla düşme olduğu ancak depresyon, anksiyete ve dürtüsellik düzeylerinde plasebo grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tedavi yöntemiyle ilgili, çalışılan hastaların özellikleri ile ilgili bazı faktörler sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir.

İlk olarak çalışmanın TMS uygulama bölgesi ele alındığında önceki çalışmalar rTMS'nin sol DLPFK üzerinde eroin arzusunu azaltmada modüle edici etkileri olduğunu göstermiş olsa da(27,167–169) bu klinik çalışmada tüm grup ele alındığında böyle bir sonuç saptanmamış, sadece opioid kullanımı olan alt grupta aşırme düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır. DLPFK yürütücü işlevlerin merkezinde olması, madde kullanım bozukluğundaki hipoaktivitesi, madde kullanımıyla ilişkili nöral döngülerle yakın ilişkide olması(31) nedeniyle madde kullanım bozukluğunda TMS araştırmalarında en sık hedef alınan beyin bölgesi olmuştur(21). DLPFK'de yapılan ve aşırme üzerine olumsuz sonuçlar bildiren çalışmalar olsa da(130,190) DLPFK'ye uygulanan TMS'nin gerek madde kullanımındaki nörobiyolojisi, gerekse

araştırmacıları çoğu çalışmada bu bölgede etkinlik elde etmesi nedeniyle çalışmalardaki olumsuz sonuçların DLDPFK bölge seçimiyle ilgili olmadığı düşünülmektedir . Mevcut bilgiler ışığında yine bizim çalışmamızdaki olumsuz sonuçların TMS uygulanan beyin bölgesiyle ilgili olduğu düşünülmemektedir.

İkinci olarak çalışmamızda, sol DLDPFK'yi dinlenim motor eşiğinin belirlendiği kafa derisi pozisyonunun 5 cm önünden uyaran klasik bir hedefleme yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemin rTMS tabanlı depresyon çalışmalarında etkili olduğu gösterilmiştir(148). Daha önce eroin bağımlılığı için yapılan rTMS çalışmalarında(27) ve farklı madde bağımlılığı türleri için yapılan diğer çalışmalarda(101,191) kullanılmış olmasına rağmen, bu hedefleme yöntemi yeterince spesifik olmayabilir ve terapötik etkileri engellemiş olabilir. TMS'nin etki etmesinde kafa şekli, dokuların geçirgenliği, kişiden kişiye farklılıklar oluşturmakta olup, bu hedefleme metodu kullanımı pratik olmasına rağmen, kişilerarası bu gibi farklılıklardan etkilenmektedir(17,22).

Üçüncü olarak çalışmamızda uyguladığımız TMS'nin uygulanma frekansı ile ilgili olarak sonuçlar etkilenmiş olabilir. Madde kullanım bozukluğuyla yapılan TMS çalışmalarında özellikle, hem uyarıcı hem de inhibe edici frekanslarda aşerme üzerine faydalı bulunması(21,167) basitçe tekrarlanan kortikal stimülasyonun, stimülasyon için kesin frekansa bakılmaksızın aşermeyi azaltmada etkili olması mümkündür. Bu bağlamda, bazı çalışmalar da uyarıcı ve inhibe edici frekanslar arasında uyarma ve inhibisyon açısından farklılıklar olduğunu göstermiştir. Yani, 10 Hz ve üzeri rTMS'nin uyarılabilirliği tetiklediği ve 1Hz rTMS'nin bunu azalttığı gösterilmiştir(192). Madde kullanım bozukluğunda DLDPFK'nın hipoaktif olduğu(38) göz önüne alındığında uyarıcı frekanslarda uygulamak daha faydalı olabilir. Çalışmamızın sadece opioid kullanımı olan alt grubunda buna benzer şekilde aşerme üzerine faydalı olduğu görülmüştür. Yine Shen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 10 Hertz frekansta uygulanmış ve aşerme üzerine faydalı olduğu görülmüştür(27). 10 Hertz frekansın uyarıcı etkilerinin yanı sıra uzun etkili GABA inhibitör nörotransmisyonu (GABA-B reseptörü aracılığıyla) güçlendirdiği de gösterilmiştir(193). Bu tür bir güçlenme, özellikle de GABA-B reseptörlerinin işleyişindeki artış, muhtemelen DLDPFK'deki inhibitör kontrolü artırarak daha az aşerme ile sonuçlanabilir(194). Bu tür mekanizmalar, baklofenin aşerme üzerindeki

etkileriyle ilgili olarak öne sürülmüşse de 10 Hertz frekansta uygulanan TMS’de de benzer mekanizmalarla faydalı olabileceği düşünülmektedir. Yüksek frekanslı uygulanan bir diğer TMS uygulama metodu ise iTBS ‘dir. iTBS’te 50 Hertz küme içi, 5 hertz küme dışı frekansta uygulanan çalışmalarda da benzer şekilde aşerme belirtilerine faydalı olduğu görülmüştür(170,195). Bunun da yine altında yatan olası bir açıklama, iTBS'deki yüksek frekanslı manyetik uyarımın nöron aksonlarında elektriksel uyarıma yol açarak aksiyon potansiyeli oluşturması, serebral korteksin uyarılabilirliğini düzenlemesi ve nöroplastisiteyi değiştirmesidir(196). Ayrıca, hem yüksek frekanslı rTMS hem de iTBS lokal metabolizmayı artırdığı ve davranışsal kontrol işlevleriyle ilişkili ağların işlevsel bağlantısını geliştirmesi mekanizmaları(197) yukarı da bahsedilen çalışmalarda ve bizim çalışmamızın sadece opioid alan alt grubundaki yüksek frekanslı rTMS’nin ve iTBS’in faydalı etkilerine aracılık etmiş olabilir.

Dördüncü olarak, uygulanan TMS’nin manyetik atım büyüklüğü, atım sayısı, atımlar arası süre ve seans sayısı sonuçları etkilemiş olabilir. Hasta popülasyonumuz, ortalama eroin kullanım süresi beş yıldan fazla olan kronik eroin kullanıcılarından oluşuyordu. Eroin bağımlılığı olan bireyler arasında yapılan önceki rTMS çalışmaları(19,27,170) ve majör depresif bozukluğu olan bireyler arasında yapılan klasik rTMS çalışmaları(148,167) ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda daha yüksek dozda, 3000 atımla 20 seans, dTMS tedavisi kullanılmış olsa da; bu eroin kullanım davranışlarını değiştirmek ve aşermeyi azaltmak için yeterli gelmemiş olabilir. Daha uzun sürede ve daha fazla sayıda dTMS seansı yapmak farklı sonuçlar sağlayabilirdi. Ayrıca, eroin bağımlılığı olan bireylerde bozulmuş kortikal plastisite(103) ve opioid kullanım bozukluğu olan bireylerde kortikal plastisitenin modüle edilmesi, majör depresif bozukluğu olan bireylere göre daha yüksek yoğunlukta veya daha yüksek seans sayısında rTMS gerektirebilir. Ayrıca TMS’yle ilgili bu parametrelerin kişiye özel bir şekilde optimize edilmesi gerekebilir. Bununla ilgili olarak, farklı rTMS dizilerine yanıtta bireysel farklılıkların zayıf tedavi etkilerine yol açması mümkündür(198). Yazarlar katılımcıda hedeflenen devrenin en iyi nasıl modüle edileceğini belirlemek için hızlı ve güvenilir bir test geliştirilmesi gerektiğini ve bu testin, her bir katılımcının devrelerini modüle etmede en etkili rTMS tedavi parametrelerini belirlemek için rTMS tarafından indüklenen nöroplastisiteyi

değerlendirmek üzere EEG veya MR ölçümlerini içermesi gerektiğini ve bu değerlendirmenin, herhangi bir rTMS müdahalesi başlatılmadan önce tamamlanması gerektiğini, böylece müdahale uygulandığında, her birey için optimize edilmiş olması gerektiğini yazmaktadırlar(22). Çalışmamızda böyle bir optimizasyonun olmaması bazı hastalarda uygulanan klinik müdahalenin etkili olması, bazılarında ise etkisiz olmasıyla sonuçlanmış olabilir.

Beşinci olarak H bobin ile yapılan literatürdeki bir çok dTMS çalışmasının bağımlılık alanında olumlu sonuçlar vermesi(24,25,199–201) ile kıyaslandığında çift konik bobinin dTMS’de yeterince kuvvetli uyarılar vermemiş(17) olduğunu düşündürebilir. H bobinin orta beyin yapılarında daha fazla elektriksel ve manyetik alanlar oluşturabildiği bilinmektedir (17)(202). Fakat çift konik bobin ile yapılan bir çalışmada distal kortikal alanları da modüle edebildiği görülmüş(202) ve alkol madde kullanım bozukluğu tedavisinde de aşermede kullanılabileceği düşünülmüştür(115). Ancak çift konik bobinin etkinliğinin gösterilebilmesi için H bobinle karşılaştırmalı veya yüzeysel ile derin TMS’yi karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Diğer taraftan literatüre bakıldığında tıbbi cihazlarda gözlenen plasebo etkinliğin güçlü olduğu düşünülmektedir(203). Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar bu bilgiyi doğrular nitelikte görülmektedir. Gelişmiş plasebo etkisinin belgelenmesi hem doğrudan kanıtlara hem de meta-analizlere dayanmaktadır(203). Bazı plasebo araştırmaları yeni olmakla birlikte, çoğu plasebo araştırması, çift kör plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışmaların yaygın olarak benimsenmesinin plaseboların önemli etkilerine dikkat çektiği (ve bozucu etkisini ortadan kaldırmaya çalıştığı) 1950’lerin ortaları ile 1960’ların sonları arasında gerçekleştirilmiştir(204). Plasebo araştırmalarının bu erken dönemi, bilgilendirilmiş onam şeklindeki hasta koruma etik gerekliliğinin plasebo araştırmalarının önüne zorlu bir engel koymasıyla sona ermiştir. Plasebo etkisi, terapötik etkinin ölçüm büyüklüğünü etkilediğinden, bir çalışmanın istatistiksel gücünü de etkilemektedir. Dolayısıyla, sahte bir cihaz bir haptan daha büyük bir plasebo yanıtı üretme eğilimindeyse, bir cihazın etkinliğini kanıtlamak için tasarlanan bir randomize kontrollü çalışma, kontrolün sahte bir cihaz olması durumunda plasebo hapına göre daha fazla denek gerektirebilir. Randomize kontrollü çalışmalarda yetersiz örneklem büyüklüğü sorunundan kaçınmak için(205,206), örneklem büyüklüğü hesaplamaları, aktif ve kontrol kollarının beklenen etkileri

arasındaki farkların gerçekçi tahminlerine dayanmalıdır. Bir cihazı sahte bir cihazla karşılaştıran çok sayıda randomize kontrollü çalışmanın belirsiz sonuçlar vermesi(207), sahte cihazın plasebo etkisinin arttığını yansıtır olabilir. Cihazlar ve prosedürler için gelişmiş bir plasebo etkisinin varlığına dair kanıtlar ilgi çekicidir ancak hiçbir şekilde kesin değildir. Randomize kontrollü çalışmalarda geliştirilmiş plasebo etkisinin bilgilendirilmiş onam ilkelerini ihlal etmeden nasıl araştırılabileceğine dair çalışmalar sürmektedir(203). Söz konusu TMS olduğunda ise şu anda kullanılmakta olan sahte teknikler, gerçek rTMS uygulandığında ortaya çıkan lokal kutanöz hissi taklit etmekte genellikle başarısız olmaktadır(127). Katılımcıların müdahaleye, yani aktif veya sahte tedaviye başarılı bir şekilde körleştirilmesi, tedavi sonuçlarındaki yanlılığın etkilerini azaltmak için gereklidir(126). Bir metanaliz derlemesinin bulguları, DLPFK'ye uygulanan rTMS'nin sham kontrollü randomize kontrollü çalışmaların "körleme" başarısının nadiren rapor edildiğini göstermektedir. Sonuçlar ayrıca, gerçek rTMS alan katılımcılar hangi gruba randomize edildiklerini doğru tahmin etmede önemli ölçüde daha başarılı olmasalar da, gerçek rTMS aldıklarını düşünme olasılıklarının sahte gruptakilere göre önemli ölçüde daha yüksek olması nedeniyle, bu randomize kontrollü çalışmalarda körlemenin yalnızca kısmen başarılı olduğunu göstermektedir(127). Tıbbi cihazların plasebo üstünlükleri ve TMS çalışmalarındaki körleşme ile ilgili sorunların bizim uyguladığımız klinik çalışmada da var olması ve sonuçları istatistiksel olarak etkilemesi mümkündür.

Çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilecek diğer bir faktör de çalışmaya dahil edilen hastaların kullandığı ilaçlar olabilir. Çeşitli psikotropik ajanlar kortikal uyarılabilirliği ve rTMS ile indüklenen plastisiteyi değiştirebilir(208). Ancak, literatürde BuN tedavisinin TMS ile ölçülen kortikal uyarılabilirlik ve plastisite üzerindeki etkilerini değiştirip değiştirmediğiyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Katılımcılarımız dTMS almadan önce düzenli olarak BuN kullanan hastalardan oluşmaktaydı. Aktif dTMS ve plasebo grupları arasında BuN dozu açısından anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, eş zamanlı BuN kullanımı kortikal plastisiteyi ve dTMS sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bununla beraber elde edilen sonuçların literatürdeki opiat agonist türündeki psikofarmakolojik tedavi altında yapılan benzer bir rTMS çalışmasının sonuçlarıyla benzer olduğu görülmektedir(19). Amfetamin ile yapılan çalışmalar rTMS ile nöronal uyarılabilirliği artırdığını ancak

insan motor korteksinde uzun süreli stimölasyon kaynaklı plastisiteyi bastırıldığını göstermektedir(209). Çalışma grubunda hastaların opioid dışında kullandıkları en sık madde olan amfetaminin bu etkileri tüm grup ele alındığında dTMS ile indüklenen plastisitede başarısızlığa ve aşerme skorlarının gruplar arasında anlamlı çıkmamış olmasıyla sonuçlanmış olabilir. Çünkü ek madde kullanımı olanların çıkarılıp da analiz edildiği alt grup da bunu destekler nitelikte gruplar arasında aşerme skorları açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Buradan da kullanılan rTMS'nin kullanılan farmakolojik ajanlarla etkileşimi bilinen bir konu olduğundan madde kullanım bozukluğu olan hastalarda rTMS'nin ekleme tedavisinde mi etkili olduğu, tek başına kullanıldığında mı etkili olduğuyula ilgili olarak gelecekte daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer taraftan, küçük örneklem, ek rTMS tedavisinin küçük ila orta etki boyutlarını tespit etmek için yeterli güce sahip olmayabilir. Opioid kullanım bozukluğu olan hastalarda yapılan diğer plasebo kontrollü rTMS çalışmalarında da örneklem sayıları 20-52 arasında değişmektedir. Örneklem sayısı artırıldığında plaseboya göre anlamlı etkinlik bulma sonucu belki değişiklik gösterebilir. Daha net sonuçlar elde edebilmek için daha büyük örneklemlemlerle stimölasyon bölgesini lokalize etmek için bir navigasyon yönteminin kullanıldığı, aşerme düzeylerinin standardize yöntemlerle tespit edildiği uzunlamasına takiplerin yapıldığı başka çalışmalar gerekli olabilir.

Opioid kullanım bozukluğunda TMS tedavisiyle ilgili literatürdeki benzer çalışmalara bakıldığında; Shen ve meslektaşları 20 eroin bağımlı hasta üzerinde 10 Hertz frekansında, motor eşğin %100 gücünde 2000 atım/seans, Fo8 bobin kullanarak sol DLPFK'ye aktif rTMS ve bobini 90 derece çevirerek taklit TMS uygulamışlardır. Beş gün tedaviye devam etmişler ve aşerme skorlarını ise video izleyerek VAS skorlarını ölçme yöntemiyle (ipucuyla indüklenen VAS) elde etmişler ve sonucunda aktif TMS alan grupta aşerme skorlarının plasebo gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu saptamışlardır(27). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumsuz olarak, aktif gruba sol DLPFK'ye 10 hertz frekansta 3000 atım/seans dTMS tedavisi 20 seans uygulayıp ve tedavinin birinci haftasında ve 20 seans tedavi sonucunda spontan OC-VAS skoru değişiminin farklılık göstermediğini saptadık. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda TMS

tedavisine aldığımız hastaların aynı zamanda BuN tedavisi almaları ve bu aşerme azaltıcı tedavinin(210) çalışmanın sonuçlarında kafa karıştırıcı bir faktör olarak var olması sonuçlardaki farklılığa sebep olmuş olabilir. İki çalışma arasında taklit TMS uygulamasındaki farklılık da daha önce körlemenin öneminden bahsettiğimiz üzere sonuçları etkilemiş olabilir. Aşerme skorlarının ölçülmesinde her iki çalışma da VAS kullanmaktadır ancak ipucuyla indüklenen VAS ve spontan VAS değerlendirmeleri sonuçlarda farklılığa yol açmış olabilir. Bu çalışmada uygulanan 5 seans rTMS sonrasında değerlendirme yapılmış olup azalmış saptanan aşerme düzeylerinin tedaviden sonraki süreçte devam edip etmediği araştırılmamıştır. Ayrıca alınan hastaların ek madde kullanımları olup olmadığı belirtilmemiş olup, bizim çalışmamızdaki ek madde kullanan hastaların çıkarılması sonrası yapılan analizde dTMS'in aşerme skorlarına faydalı olduğu görülmüştür.

Liu ve meslektaşları 118 erkek eroin bağımlısı hasta üzerinde benzer bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Gerçekleştirdikleri çalışmada hastalar rastgele üç gruba ayrılmışlardır. Bir grup 10 Hertz rTMS alan grup, bir grup 1 Hertz rTMS alan grup ve bir grup ise bekleme listesi kontrol grup olmuştur. Çalışmayı tamamlayan 99 katılımcı 20 seans rTMS almıştır. Hastalara 5 dakikalık eroin alımıyla ilgili video izletildikten sonra aşerme VAS skorları ölçülmüştür. Bir gruba 10 Hertz dinlenim motor eşiğinin %100 gücünde 2000 atım/seans rTMS uygulanırken, diğer grup 1 Hertz dinlenim motor eşiğinin %100 gücünde 600 atım/seans rTMS almıştır. Bu iki gruba 20 seans rTMS tedavisi uygulanırken, kontrol grubuna herhangi bir TMS uygulanmamıştır. rTMS uygulanan gruplara ise solDLPFK'ye uygulanmıştır. Sol DLPFK bölgesi ise 10 EEG tabanlı, Yiruide TMS lokalizasyon cap sistemine göre bulunmuştur. Tedavi dört haftada tamamlanmış ve tedaviden sonra 60 gün hastalar takip edilmiştir. Hastalar TMS tedavisi aldığı ve takip edildiği süre boyunca herhangi bir farmakolojik tedavi almamışlardır. Takip edildikleri rehabilitasyon merkezindeki rutin fiziksel egzersiz, psikolojik danışma terapisi ve bağımlılıkla ilgili medikal eğitim almışlardır. Bu çalışmanın sonucunda 10 Hertz ve 1 Hertz rTMS tedavisi alan gruplarda, aşerme skorlarının 30. günde kontrol grubuna göre daha fazla azaldığı saptanmıştır. Hastaların aşerme skorlarındaki bu faydalanımın 60. ve 90. günlerde de devam ettiği saptanmıştır(167). Bizim çalışmamızda hastaların BuN farmakolojik tedavisi almış olmaları(211), bir taklit TMS yönteminin kullanılmış olması ve örneklem

büyükluğunun daha küçük ve dTMS kullanılması yukarıda bahsedilen çalışmadan en önemli farklılıklarıdır. Bizim çalışmamızda örneklem sayısının daha az olması, yine bizim çalışmamızda aşerme skorlarını doğrudan etkileyen farmakolojik tedavinin katılımcılarda kullanılıyor olması, yukarıda bahsedilen çalışmada ise herhangi bir taklit TMS düzeneğinin kullanılmamış olması ve DLDPFK bulma yöntemindeki farklılık çalışmaları arasındaki sonuçların farklılığına neden olmuş olabilir.

Konuyla ilgili olarak literatürde bir başka çalışmada Tsai ve meslektaşları 22 opioid kullanım bozukluğu tanımlı katılımcı üzerinde randomize bir şekilde bir gruba sol DLDPFK'ye, stabil bir metadon dozu altında Fo8 bobin ile 15 Hertz frekansında dinlenim motor eşliğinin %100 gücünde 2400 atım/seans rTMS uygularken diğer gruba taklit TMS uygulamışlardır. Katılımcılar 4 haftada 11 seans rTMS tamamladıktan sonra 8 hafta takip edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası spontan aşerme düzeyleri, depresyon ve dürtüsellik düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada aktif ve taklit rTMS grupları arasında 12 haftalık takip sürecinde aşerme düzeyi, eroin kullanımı ve idrar morfin test sonuçları açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. İkincil sonuçlarda ise tedavi sürecinde depresyon ve dürtüsellik-dikkat düzeylerinin aktif TMS grubunda taklit gruba göre anlamlı olarak daha fazla düştüğü bulunmuştur(19). Bu çalışma katılımcıların opioid aşermesine yönelik psikofarmakolojik (metadon) tedavi almış olmaları, yani TMS'nin ekleme tedavisi olarak test edilmesi, TMS uygulanan beyin bölgesi, kullanılan taklit TMS yöntemi, bobinin skalp üzerinde yerleştirilme metodu ve aşerme ölçüm yöntemi olarak spontan VAS kullanılması açısından bizim çalışmamıza benzemektedir. İki grup arasındaki VAS skorlarının ortalamasının değişiminde, idrar opioid testi sonuçlarında, farmakolojik tedavinin doz değişiminde anlamlı farklılığın bulunmaması sonuçları itibarıyla da bizim çalışmamızla benzerdir. Her iki çalışmada da farmakolojik tedavinin katılımcılarda rutin klinik işleyiş esnasında uygulanmış olması ve doz değişimi yapılmış olması, opioid agonist tedavisinin kafa karıştırıcı etkisi ve TMS ile indüklenen plastisite üzerine olası etkileri nedeniyle VAS düzeyleri değişiminin iki grup arasında her iki çalışmada da anlamlı fark çıkmamasının nedeni olabilir. Bizim çalışmamızda da çalışmaya katılan tüm hastalar ele alındığında BuN tedavisinin doz ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı farklılığı olmasa da aktif grupta doz değişiminin plasebo gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yani süreçte plasebo

grup daha yüksek dozda BuN almıştır. Tsai ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada da metadon dozunun aktif grupta daha düşük, plasebo grupta ise daha yüksek seyretmiş fakat sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her iki çalışmada da hastaların kullanılmış olduğu opioid agonist tedavinin gruplar arasında anlamlı farklılık olmamış olması, bu iki çalışmadaki TMS tedavisinin aşerme üzerine plasebodan üstün olmamasının nedeninin olası opioid agonist tedavisinin TMS ile indüklenen kortikal plastisiteye etkilerinden olmuş olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak depresyon ve dürtüsellik düzeylerindeki değişim açısından aktif TMS alan grupta plasebo gruptan daha farklı bir azalma gözlemlenmemiştir. Bu çalışma literatürdeki bizim çalışmamıza metod itibarıyla en yakın olan ve sonuçlar itibarıyla en benzer olan çalışmadır. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak aktif rTMS alan katılımcılara çift konik bobin ile dTMS uygulanması söz konusu olsa da aşerme belirtisine faydası açısından Tsai ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi aşerme açısından anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

Sahlem ve arkadaşlarının tedavi arayışı olmayan opioid bağımlılığı olan 13 hastayla gerçekleştirdiği bir başka çalışmada ise katılımcılar tek seans aktif rTMS ve taklit TMS almışlardır. Randomize şekilde Fo8 bobin ile sol DLPFK'ye, motor eşiğin %110-120 büyüklüğünde, 10 Hertz frekansında 3000 atım/seans uygulanan rTMS' nin ipucuyla indüklenen VAS ile ölçülen aşerme skorlarında düşüşe neden olduğu ve plasebo gruba göre farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile çalışmamızdaki en önemli fark plasebo kontrolünün bulunmaması ve tedavi yöntemine ilişkin olarak da TMS seans sayısıdır. TMS'nin opioid kullanım bozukluğunda kaç seansta ve ne kadar sürede etkili olduğu, ne kadar aralıklarla ne kadar sürede plastisiteyi sağlayabildiği, etkili olduysa etkilerinin ne kadar sürdüğü konularıyla ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü Sahlem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek seansta fayda saptanmış iken bizim yaptığımız çalışmada 20 seansın sonunda bile gruplar arası farklılık çıkmamış, alt grupla yapılan analizde iki aylık süreçte etkili olabileceği gözlenmiştir. Bu konu da daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Literatürde rastlanılan bir başka çalışma da Hanan H. Elrassas ve arkadaşlarının madde kullanım bozukluğu tanılı 26 katılımcının aktif, 26 katılımcının

taklit TMS aldığı, tek kör randomize kontrollü klinik çalışmadır. Bu çalışmada aktif gruptaki katılımcılara 18 seans 10 Hertz frekansında, sol DLPFK'ye, erken yoksunluk döneminde, Fo8 bobin kullanılarak motor eşiğin %90 büyüklüğünde 2000 atım/seans, rTMS uygulanırken, diğer gruba taklit TMS uygulanmıştır. Sol DLPFK lokalizasyonu 10-20 EEG sisteminde F3 lokasyonu olarak belirlenmiştir. Sonuçlar ise tramadol ve morfin için kısa madde aşerme ölçeği, eroin aşermesi için ise eroin aşerme ölçeği uygulanarak ve bunun haricinde Beck Depresyon Ölçeği uygulanarak takip edilmiştir. Hastalar kurumda kişiye özel farmakoterapi, bireysel BDT seansları ve aile eğitimini içeren standart protokolü almışlar. Çalışmanın yapıldığı dönemde hastalara reçete edilen ilaçlar arasında antidepresanların yanı sıra duyugudurum dengeleyiciler ve opioid antagonistleri (naltrekson) de yer almaktadır ve bu çalışmada tüm hastalar aynı farmakoterapiyi almamıştır, ancak farmakoterapi modelleri açısından vakalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmanın aktif grubunda kısa madde aşerme ölçeği puanları ile eroin aşerme ölçeği puanları tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüş ancak taklit TMS alan grupta anlamlı düzeyde düşmemiştir. Gruplar arası karşılaştırmayla ilgili olarak, klinik müdahale öncesi skorlar her iki çalışma grubunun aşerme skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Klinik müdahale sonrası skorlar ise aktif rTMS grubunun hem kısa madde aşerme ölçeği puanlarının hem de eroin aşerme ölçeği puanlarının plasebo gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermekte olduğu saptamıştır(169). Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında, aşerme ölçme yöntemi, hastaların kullandıkları farmakolojik tedavi farklılıkları, rTMS parametreleri, bobin ve bobin yerleşim yöntemi farklılıkları bulunmaktadır. rTMS parametreleri açısından bizim çalışmamız daha yüksek bir dozda ve daha derin kortikal alanlara manyetik uyarım vermektedir. Yukarıda da tartışıldığı gibi farklılıkların hepsi çalışma sonuçlarını etkilemektedir. Bu farklılıkların hangisinin farklı sonuçlara neden olmuş olabileceğini kestirmek mümkün görünmemektedir. Bu nedenle bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına ve çalışmaların standart bir hale getirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bir başka çalışmada ise Gong ve arkadaşları metadon sürdürdüm tedavisi altındaki 76 Opioid Kullanım Bozukluğu hastası eşit iki gruba ayrılmış ve bir gruba 20 gün boyunca, günde bir defa, DLPFK'ye, 50 Hertz küme içi frekansında 3 atımda,

5 Hertz küme dışı frekansında motor eşiğin % 80 ila %100 büyüklüğünde toplam günde 900 atım aralıklı theta patlaması stimülasyonu rTMS uygulanırken diğer gruba sham TMS uygulanmış ve sonuçlar VAS ile değerlendirilmiştir. Sonuçta ise aktif grupta plaseboya göre aşerme skorları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır(170).

Bir diğer çalışmada Kang ve arkadaşları 42 opioid kullanım bozukluğu olan hastaya randomize bir şekilde 10 gün boyunca, sol DLPFK'ye , 70 mm Fo8 bobin kullanılarak, günde üç defa, 1800 atım/seans, motor eşiğin %80 büyüklüğünde, 50 Hertz küme içi 5 Hertz küme dışı frekansta, iTBS ve taklit TMS uygulanmışlar ve ipucuyla indüklenen aşerme skorlarında plasebo gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu sonucuna ulaşmışlardır(195). Bu son iki çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki en önemli fark kullanılan TMS yöntemindeki farklılık olmuştur. Literatürde hem yüksek frekans hem düşük frekans TMS uygulamalarının madde bağımlılığı üzerinde faydalı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır(167,212). iTBS uygulaması, yüksek frekanslı dTMS'ye göre kortikal ve nöronal plastisiteyi sağlamada daha etkili olabilir. Uygulanan manyetik akımın büyüklüğünden ziyade, uygulanan frekansın yüksekliği belli bir noktaya kadar nöronal plastisiteyi sağlamada etkili olabilir. Çünkü bizim çalışmamızda motor eşiğin %110 büyüklüğünde uygulamamız, yukarıda bahsedilen iki çalışmada da bundan daha düşük büyüklükte manyetik atım uygulanmasına göre daha üstün saptanmamıştır. iTBS'te 50 Hertz frekansta uygulanması, dTMS de uygulanan 10 Hertz frekansından daha etkili olabilir. Bizim çalışmamızın sadece opioid kullanımı olan alt grubunda aşerme üzerine faydalı olduğu görülmesi, belki de çoklu madde kullanımı için içine girdiğinde plastisiteyi zorlaştırmasından kaynaklanıyor olabilir. Nöronal plastisitenin sağlanması için motor eşiğe eşit ve ya motor eşiğin üstünde bir uyarı vermeye gerek olmayabilir. Çift konik bobinin orta beyin yapılarında eşik altı uyarılar oluşturduğu (<100 V/m) bilinmektedir(17). Gong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer bir şekilde hastalar opioid agonist tedavisi alırken TMS uygulanmıştır. Tsai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada opioid agonist tedavisine rTMS ekleme tedavisinde gruplar arasında fark bulunmazken(19), Gong ve arkadaşlarının yine opioid agonist tedavisi altındaki hastalara iTBS ekleme tedavisinde gruplar arası anlamlı farklılık bulunurken(170), bizim çalışmamızda opioid agonist tedavisi altındaki hastaların ek

başka madde kullanmayan alt grubundagruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Çünkü TMS ve ya iTBS tedavisi opioid kullanım bozukluğunda ekleme tedavisi olarak veya tek başına kullanıldığında etkili olabilir. Yaptığımız çalışmada BuN dozları kontrol edildiğinde sadece opioid kullanan hastalarda aktif dTMS'nin plasebodan üstün olduğu görülmüştür. Bu da dTMS'nin opioid kullanım bozukluğunda tek başına kullanıldığında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu alt grupta örneklem sayısı da daha az olduğundan sonuçları bu azalma da etkilemiş yalancı pozitif etki ortaya çıkmış olabilir. Bu konuda opioid agonist tedavinin veya çoklu madde kullanımının TMS ile indüklenen kortikal ve nöronal plastisiteye etkileriyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yürüttüğümüz klinik çalışmada hem aktif dTMS hem de taklit TMS alan gruplarda başlangıçtan 2. haftadaki tedavi bitimine kadar her iki grupta da aşerme düzeylerinin düştüğü, 2. Haftadan sonra her iki grupta da aşerme skorlarının yükselmeye başladığı, 2. ayın sonuna kadar yükselmeye devam ettiği saptanmıştır. Her ne kadar bu artışın taklit TMS alan grupta daha yüksek olduğu ve aktif dTMS alan grupla arasındaki farkın giderek açıldığı görülmekteyse de iki uygulama arasındaki bu farklılığın anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bazı hastalarda istenilen bölgelerde hedeflemede başarılı olunması nedeniyle tedaviden fayda görmüş olabileceği veya bazı hastalarda plasebo etkinlikten farklı olarak gerçekten de plastisiteye bağlı devamlı ve kalıcı bir fayda sağlandığı ve aşerme skorlarının buna bağlı olarak düştüğü düşünülebilir. Bu noktada TMS' nin tedavi yararının olduğu grup veya alt gruplarla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmanın ikincil sonuçlarına geçecek olursak, gruplar arasında klinik dTMS sonrası depresyon, anksiyete ve dürtüsellik düzeylerinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. TMS' nin depresyon tedavisinde etkili olduğu ile ilgili bir çok randomize kontrollü çalışma bulunduğu(171,213–215) ve FDA tarafından onay verildiği(216) bilinmekle birlikte çalışmamız da hem aktif grupta hem de taklit TMS alan grupta benzer oranda düşüş gösterdiği ve sonuçta iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir. Böyle bir sonuç elde edilmesinde hastaların birincil psikiyatrik bozukluklarının madde kullanım bozukluğu olması ayrıca kullandıkları ilaçların psikotrop etkileri dahil çeşitli faktörler etkili olmuş olabilir.

Dürtüsellikle ilgili olarak yalnız bir çalışmada rTMS tedavisinin Barratt Dürtüsellik ölçeğinin dikkatle ilgili alt ölçeğine etkisi ile ilgili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış(19) ise de bu çalışmada gruplar arasında Barratt Dürtüsellik ölçeği ve alt ölçeklerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki rTMS'nin dürtüsellik üzerine olan diğer çalışmalar incelendiğinde dürtüsellik daha farklı yöntemlerle ölçüldüğü görülmektedir(217). Ayrıca literatürdeki bir çok çalışmaya bakıldığında TMS tedavisinin hem depresyon tedavisinde hem de çeşitli madde kullanım bozukluğunda etkili olduğu görülmektedir.(218–221). Bizim çalışmamızda ise depresyon, anksiyete ve dürtüsellik(217) düzeylerini etkileyebilen çeşitli faktörler çalışmaya dahil edilmemiştir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Kliniğimizde yürüttüğümüz bu çalışma toplam 55 katılımcıdan oluşan ve çalışma sonuçlarının genelleştirilmesini engelleyen görece küçük bir örnekleme sahip olmuştur. Ayrıca, bu çalışmada katılımcıların takip süresi en fazla iki ay olmuştur. Bu nedenle, sonuçların genelleştirilmesi için büyük ölçekli, uzun süreli ve navigasyon yardımlı çalışmalar gerekmektedir. Şu anda, madde kullanım bozukluklarını tedavi etmek için rTMS kullanan klinik çalışmalar için birden fazla protokol bulunmaktadır. Araştırmacılar arasında uyarılacak kortikal bölge konusunda genel bir fikir birliği vardır. Stimülasyonun yanallığı, rTMS frekansı, atım sayısı ve seans sayısı da dahil olmak üzere bu tür farklılıklar, madde kullanım bozukluklarında sistematik ilerleme ve standartlaştırılmış klinik müdahaleler elde etmeyi zorlaştırmıştır. Kortikal hedef seçimi, subkortikal devre etkileşimi, rTMS dizilerinin optimize edilmesi, mevcut müdahalelere yardımcı olarak rTMS, beyin durumunun manipüle edilmesi ve sonuç ölçütünün seçimi vb. konularda çalışmalar farklılıklar göstermektedir(21).

Çalışmadaki hastaların tedavi boyunca ve tedaviden sonraki 2 aylık takip sürecinde aşerme düzeyi üzerinde etkisi olan BuN tedavisini almaya devam etmiş olmaları ve BuN dozunun hastaların klinik durumuna göre artırılması engellenmediği için TMS'nin aşerme üzerinde saptanabilecek olası olumlu etkisi maskelenmiş olabilir.

Hastaların kullandığı ilaç dozunun sabit tutulmamış olmaması, kullanılan hedefleme metodunun her hastada optimal olamaması, örneklemin yeterince büyük

olmaması, hastaların yeterince uzun süre takip edilememesi bu çalışmanın zayıf yönleri olduğu düşünülmektedir.



SONUÇ

Opioid kullanım bozukluğu tanısı olan ve son bir yıl içerisinde çoklu madde kullanımının da olduğu buprenorfin-nalokson tedavisi alan hastalarda 10 Hertz frekansında 3000 atım/seans sol DLPFK'ye toplam 20 seans uygulanan dTMS tedavisinin taklit TMS'ye göre üstünlüğü olmadığı ancak son bir yıl içerisinde başka bir madde kullanımı olmayan hastalarda bu tedavinin taklit TMS'ye göre iki aylık takip sürecinde aşerme açısından plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda TMS tedavisinin etkinliğini açığa çıkarmak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın ileride yapılacak başka çalışmalar için yararlı olabileceği, başka çalışmalarda yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Opioid kullanım bozukluğu alanında TMS tedavisinin etkin olup olmadığı, etkin ise hangi parametrelerde etkin olduğu, hangi beyin bölgesinde hangi yöntemle uygulandığında daha etkin olduğu konularının aydınlatılabilmesi için gelecekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. <https://psychiatry.org/patients-families/opioid-use-disorder> [Internet]. 2023. Amerikan Psikiyatri Birliği. Opioid Kullanım Bozukluğu.
2. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS FIFTH EDITION TEXT REVISION.
3. Chang HY, Kharrazi H, Bodycombe D, Weiner JP, Alexander GC. Healthcare costs and utilization associated with high-risk prescription opioid use: a retrospective cohort study. BMC Med. 2018 May 16;16(1):69.
4. Dr. Gülcan GÜLEÇ. Alkol Madde Kullanım Bozuklukları Epidemiyolojisi. In: Evren Cüneyt, Ögel Kültegin, Uluğ Berna, editors. Alkol Madde Bağımlılığı Tanı Tedavi El Kitabı. 1. baskı. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği; 2012.
5. Temas RU, Türkiye N, Gelişmeler Y, Konular S. EMCDDA 2013 ULUSAL RAPORU (2012 Verileri) İZLEME MERKEZİ (TUBİM) REITOX.
6. Uyuşturucu T, Bağımlılığı U, Merkezi İ, Müdürlüğü Ş. NARKOTİK SUÇLARLA MÜCADELE BAŞKANLIğI.
7. Brat GA, Agniel D, Beam A, Yorkgitis B, Bicket M, Homer M, et al. Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. BMJ. 2018 Jan 17;360:j5790.
8. Buresh M, Stern R, Rastegar D. Treatment of opioid use disorder in primary care. BMJ. 2021 May 19;n784.
9. Evren C, Bozkurt M, Umut G, editors. Opioid Kullanım Bozukluğunda Tanı ve Tedavi Klavuzu. İstanbul; 2017. 16–38 p.
10. of Health D. April 2014 National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence [Internet]. 2014. Available from: www.gldesign.com.au
11. Kim EJ, Hwang EJ, Yoo YM, Kim KH. Prevention, diagnosis, and treatment of opioid use disorder under the supervision of opioid stewardship programs: it's time to act now. Korean J Pain. 2022 Oct 1;35(4):361–82.
12. Coles AS, Kozak K, George TP. A review of brain stimulation methods to treat substance use disorders. Vol. 27, American Journal on Addictions. Wiley Blackwell; 2018. p. 71–91.
13. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. The Lancet. 1985 May;325(8437):1106–7.
14. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: Diagnostic, therapeutic, and research potential. Neurology. 2007 Feb 13;68(7):484–8.
15. Mishra BR, Sarkar S, Praharaj SK, Mehta VS, Diwedi S, Haque Nizamie S. Repetitive transcranial magnetic stimulation in psychiatry. Vol. 14, Annals of Indian Academy of Neurology. 2011. p. 245–51.
16. Chail A, Saini RK, Bhat PS, Srivastava K, Chauhan V. Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. Ind Psychiatry J. 2018;27(2):172–80.
17. Lu M, Ueno S. Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation. PLoS One. 2017 Jun 6;12(6):e0178422.

18. Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction*. 2010 Jan;105(1):49–55.
19. Tsai TY, Wang TY, Liu YC, Lee PW, Chang WH, Lu TH, et al. Add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with opioid use disorder undergoing methadone maintenance therapy. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2021 May 4;47(3):330–43.
20. Antonelli M, Fattore L, Sestito L, Di Giuda D, Diana M, Addolorato G. Transcranial Magnetic Stimulation: A review about its efficacy in the treatment of alcohol, tobacco and cocaine addiction. Vol. 114, *Addictive Behaviors*. Elsevier Ltd; 2021.
21. Gorelick DA, Zangen A, George MS. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 Oct 1;1327(1):79–93.
22. Steele VR, Maxwell AM. Treating cocaine and opioid use disorder with transcranial magnetic stimulation: A path forward. Vol. 209, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Elsevier Inc.; 2021.
23. Rose JE, McClernon FJ, Froeliger B, Behm FM, Preud'homme X, Krystal AD. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Superior Frontal Gyrus Modulates Craving for Cigarettes. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct;70(8):794–9.
24. Ceccanti M, Inghilleri M, Attilia ML, Raccach R, Fiore M, Zangen A, et al. Deep TMS on alcoholics: effects on cortisolemia and dopamine pathway modulation. A pilot study. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015 Apr;93(4):283–90.
25. Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, et al. Smoking Cessation Induced by Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Prefrontal and Insular Cortices: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Biol Psychiatry*. 2014 Nov;76(9):742–9.
26. Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*. 2009 Apr;104(4):653–60.
27. Shen Y, Cao X, Tan T, Shan C, Wang Y, Pan J, et al. 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Heroin Cue Craving in Long-Term Addicts. *Biol Psychiatry*. 2016 Aug;80(3):e13–4.
28. Portenoy RK. Opioids for Chronic Pain: Historical Notes. In: Smith HS, Passik SD, editors. *Pain and Chemical Dependency*. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2008. p. 15–8.
29. Newton DE. The Opioid Crisis: A References Handbook. 1st ed. Newton DE, editor. California: ABC-CLIO, LLC; 2018. 12–12 p.
30. Kirsh KL, Vice AK, Passik SD. History of Opioids and Opiophobia. In: Smith HS, Passik SD, editors. *Pain and Chemical Dependency*. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2008. p. 3–4.
31. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016 Aug;3(8):760–73.
32. Taylor JL, Samet JH. Opioid Use Disorder. *Ann Intern Med*. 2022 Jan;175(1):ITC1–16.

33. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017 Sep;390(10100):1211–59.
34. <http://www.who.int/>. World Health Organization (WHO). 2021.
35. UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME & DIVISION FOR TREATY AFFAIRS. WORLD DRUG REPORT 2022. UNITED NATIONS; 2022.
36. Ulusal R, Noktası T, Gelişmeler Y, Konular S. Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı EMCDDA 2011 ULUSAL RAPORU (2010 Verileri) “TÜRKİYE.”
37. Natarajan R, Yamamoto BK. The basal ganglia as a substrate for the multiple actions of amphetamines. *Basal Ganglia*. 2011 Jul;1(2):49–57.
38. Kalivas PW, Volkow ND. The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. *American Journal of Psychiatry*. 2005 Aug;162(8):1403–13.
39. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs Sustained Fear in Rats and Humans: Role of the Extended Amygdala in Fear vs Anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan 19;35(1):105–35.
40. Ball G, Stokes PR, Rhodes RA, Bose SK, Rezek I, Wink AM, et al. Executive Functions and Prefrontal Cortex: A Matter of Persistence? *Front Syst Neurosci*. 2011;5.
41. Zhai T, Betty ;, Salmeron J, Gu H, Adinoff B, Stein EA, et al. Functional connectivity of dorsolateral prefrontal cortex predicts cocaine relapse. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.12.17.20245399>
42. Winters BL, Gregoriou GC, Kissiwaa SA, Wells OA, Medagoda DI, Hermes SM, et al. Endogenous opioids regulate moment-to-moment neuronal communication and excitability. *Nat Commun*. 2017 Mar 22;8(1):14611.
43. Le Merrer J, Becker JAJ, Befort K, Kieffer BL. Reward Processing by the Opioid System in the Brain. *Physiol Rev*. 2009 Oct;89(4):1379–412.
44. Abrimian A, Kraft T, Pan YX. Endogenous Opioid Peptides and Alternatively Spliced Mu Opioid Receptor Seven Transmembrane Carboxyl-Terminal Variants. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 6;22(7):3779.
45. Harno E, Gali Ramamoorthy T, Coll AP, White A. POMC: The Physiological Power of Hormone Processing. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):2381–430.
46. Dalayeun JF, Norès JM, Bergal S. Physiology of β -endorphins. A close-up view and a review of the literature. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1993 Jan;47(8):311–20.
47. Lewis R V, Stern AS. Biosynthesis of the Enkephalins and Enkephalin-Containing Polypeptides. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1983 Apr;23(1):353–72.
48. Imura H, Nakai Y, Nakao K, Oki S, Tanaka I, Jingami H, et al. Biosynthesis and distribution of opioid peptides. *J Endocrinol Invest*. 1983 Apr 11;6(2):139–49.
49. Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Dec 24;43(13):2514–20.

50. Wang F, Li H, Mu Q, Shan L, Kang Y, Yang S, et al. Association of Acute Postoperative Pain and Cigarette Smoking With Cerebrospinal Fluid Levels of Beta-Endorphin and Substance P. *Front Mol Neurosci*. 2022 Jan 10;14.
51. Husain S. Delta Opioids: Neuroprotective Roles in Preclinical Studies. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2018 Mar;34(1–2):119–28.
52. Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth*. 2008 Jun;100(6):747–58.
53. Chao D, Xia Y. Ionic storm in hypoxic/ischemic stress: Can opioid receptors subside it? *Prog Neurobiol*. 2010 Apr;90(4):439–70.
54. Nelson AD, Camilleri M. Chronic opioid induced constipation in patients with nonmalignant pain: challenges and opportunities. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015 Jul 19;8(4):206–20.
55. Reeves KC, Shah N, Muñoz B, Atwood BK. Opioid Receptor-Mediated Regulation of Neurotransmission in the Brain. *Front Mol Neurosci*. 2022 Jun 15;15.
56. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, Hickman M, Johnson K, Koob GF, et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jan 1;6(1).
57. Kosten TR, George TP. R E S E A R C H R E V I E W S - T H E N E U R O B I O L O G Y O F O P I O I D D E P E N D E N C E • 1 3 The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment.
58. Cadoret RJ. An Adoption Study of Genetic and Environmental Factors in Drug Abuse. *Arch Gen Psychiatry*. 1986 Dec 1;43(12):1131.
59. Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott CA. Illicit Psychoactive Substance Use, Heavy Use, Abuse, and Dependence in a US Population-Based Sample of Male Twins. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Mar 1;57(3):261.
60. Tsuang MT, Bar JL, Harley RM, Lyons MJ. The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harv Rev Psychiatry*. 2001;9(6):267–79.
61. Xian H, Chantarujikapong SI, Scherrer JF, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. Genetic and environmental influences on posttraumatic stress disorder, alcohol and drug dependence in twin pairs. *Drug Alcohol Depend*. 2000 Dec;61(1):95–102.
62. Mistry CJ, Bawor M, Desai D, Marsh DC, Samaan Z. Genetics of Opioid Dependence: A Review of the Genetic Contribution to Opioid Dependence. *Curr Psychiatry Rev*. 2014 May;10(2):156–67.
63. Gelernter J, Kranzler HR, Sherva R, Koesterer R, Almasy L, Zhao H, et al. Genome-wide association study of opioid dependence: multiple associations mapped to calcium and potassium pathways. *Biol Psychiatry*. 2014 Jul 1;76(1):66–74.
64. Berrettini W. A brief review of the genetics and pharmacogenetics of opioid use disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Sep;19(3):229–36.
65. Zeki Yüncü, Cahide Aydın. Alkol Madde Kullanım Bozukluklarında Etiyoloji. In: Evren C, Ögel K, Uluğ B, editors. *Alkol Madde Bağımlılığı Tanı Tedavi El Kitabı*. 1. Baskı. Ankara; 2012. p. 19–30.
66. Lopes F.M. Cognitive-Behavioral Therapy. In: Andrade A., editor. *Psychology of Substance Psychotherapy, Clinical Management*. Switzerland; 2021. p. 139–55.

67. Tinsley JA. Assessment and Treatment of Substance Use Disorders. *Focus* (Madison). 2011 Jan;9(1):3–14.
68. Abhandlungen D, Sexualtheorie Z, Strachey J. Leipzig and Vienna: Deuticke. Pp. viii + 104. (With additions.) *Drei Abhandlungen Zur Sexualtheorie* 1922 5th ed. Leipzig and Vienna: Deuticke. Pp. viii + 104. (Unchanged.) *Drei Abhandlungen Zur Sexualtheorie*. Vol. 5, *Journal of Nerv. and Ment. Dis.* Publ. Co. (Monograph Series. 1920.
69. Fuchshuber J, Unterrainer HF. Childhood Trauma, Personality, and Substance Use Disorder: The Development of a Neuropsychanalytic Addiction Model. *Front Psychiatry*. 2020 Jun 9;11.
70. Schindler A, Bröning S. A Review on Attachment and Adolescent Substance Abuse: Empirical Evidence and Implications for Prevention and Treatment. *Subst Abus*. 2015 Jul 1;36(3):304–13.
71. Vivek K, Dalak PK, Trivedi JK, Kumar P. A Study of Psychiatric Comorbidity in Opioid Dependence. *Delhi Psychiatry Journal*. 2010;8:13–86.
72. Karadağ F, Uluğ B. Madde Kullanım Bozukluklarında Ek Tanı. In: Evren C, Ögel K, Uluğ B, editors. *Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı*. Ankara; 2012. p. 151–73.
73. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990 Nov 21;264(19):2511–8.
74. Moeller FG, Dougherty DM. Impulsivity and Substance Abuse: What Is the Connection? What Is Impulsivity? *Addict Disord Their Treatment* [Internet]. 2002;1:3–10. Available from: <http://journals.lww.com/addictiondisorders>
75. Edward Khantzian. Impulse Problems and Drug Addiction: Cause and Effect Relationships. In: Wishnle H, Olesen JN, editors. *Working with the Impulsive Person*. 1979. p. 97–112.
76. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric Aspects of Impulsivity. *American Journal of Psychiatry*. 2001 Nov;158(11):1783–93.
77. Strakowski S. The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*. 2000 Mar;20(2):191–206.
78. Allen TJ, Moeller FG, Rhoades HM, Cherek DR. Impulsivity and history of drug dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1998 Apr 1;50(2):137–45.
79. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995 Nov;51(6):768–74.
80. Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, Nathan PE. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*. 2001;39(4):376–89.
81. Strain EC. Dose-Response Effects of Methadone in the Treatment of Opioid Dependence. *Ann Intern Med*. 1993 Jul 1;119(1):23.
82. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003 Jul 21;

83. Gibson A, Degenhardt L, Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction*. 2008 Mar 9;103(3):462–8.
84. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2003 Feb;361(9358):662–8.
85. Johnson RE, Chutuaape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A Comparison of Levomethadyl Acetate, Buprenorphine, and Methadone for Opioid Dependence. *New England Journal of Medicine*. 2000 Nov 2;343(18):1290–7.
86. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Feb 6;2014(2).
87. Ma J, Bao YP, Wang RJ, Su MF, Liu MX, Li JQ, et al. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2019 Dec 22;24(12):1868–83.
88. Kakko J, Heilig M, Sarman I. Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: Comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. *Drug Alcohol Depend*. 2008 Jul;96(1–2):69–78.
89. Senay EC. Withdrawal From Methadone Maintenance. *Arch Gen Psychiatry*. 1977 Mar 1;34(3):361.
90. Bruneau J, Ahamad K, Goyer MÈ, Poulin G, Selby P, Fischer B, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. *Can Med Assoc J*. 2018 Mar 5;190(9):E247–57.
91. Rees J, Garcia G. Clinic Payment Options as a Barrier to Accessing Medication-assisted Treatment for Opioid Use in Albuquerque, New Mexico. *Addict Disord Their Treat*. 2019 Dec;18(4):246–8.
92. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. In: Minozzi S, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
93. Edelman EJ, Oldfield BJ, Tetrault JM. Office-Based Addiction Treatment in Primary Care. *Medical Clinics of North America*. 2018 Jul;102(4):635–52.
94. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, et al. Office-Based Treatment of Opiate Addiction with a Sublingual-Tablet Formulation of Buprenorphine and Naloxone. *New England Journal of Medicine*. 2003 Sep 4;349(10):949–58.
95. Walsh V, Pascual-Leone A. *Transcranial Magnetic Stimulation*. The MIT Press; 2003.
96. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). Vol. 58, *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. Elsevier Masson SAS; 2015. p. 208–13.
97. McNAMARA B, RAY JL, ARTHURS OJ, BONIFACE S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med*. 2001 Oct 1;31(7):1141–6.

98. Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, Kasperek T, Venclikova S, Vrzalova M, et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind trial. *Schizophr Res*. 2013 Sep;149(1–3):167–73.
99. Fregni F. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec 1;76(12):1614–23.
100. Ferreri F, Pauri F, Pasqualetti P, Fini R, Dal Forno G, Rossini PM. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: A transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*. 2003 Jan 31;53(1):102–8.
101. Li X, Hartwell KJ, Owens M, LeMatty T, Borckardt JJ, Hanlon CA, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Nicotine Cue Craving. *Biol Psychiatry*. 2013 Apr;73(8):714–20.
102. Politi E, Fauci E, Santoro A, Smeraldi E. Daily Sessions of Transcranial Magnetic Stimulation to the Left Prefrontal Cortex Gradually Reduce Cocaine Craving. *American Journal on Addictions*. 2008 Jan;17(4):345–6.
103. Shen Y, Cao X, Shan C, Dai W, Yuan TF. Heroin Addiction Impairs Human Cortical Plasticity. *Biol Psychiatry*. 2017 Apr;81(7):e49–50.
104. Ueno S, Tashiro T, Harada K. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys*. 1988 Nov 15;64(10):5862–4.
105. Lontis ER, Voigt M, Struijk JJ. Focality assessment in transcranial magnetic stimulation with double and cone coils. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Oct;23(5):462–71.
106. Kakuda W, Abo M, Nakayama Y, Kiyama A, Yoshida H. High-frequency rTMS using a double cone coil for gait disturbance. *Acta Neurol Scand*. 2013 Aug;128(2):100–6.
107. Kreuzer PM, Schecklmann M, Lehner A, Wetter TC, Poepl TB, Rupprecht R, et al. The ACDC Pilot Trial: Targeting the Anterior Cingulate by Double Cone Coil rTMS for the Treatment of Depression. *Brain Stimul*. 2015 Mar;8(2):240–6.
108. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev A V. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2014 Jun;125(6):1202–12.
109. Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996 Oct;101(5):412–7.
110. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: A transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*. 1996 Sep;40(3):367–78.
111. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A Randomized, Controlled Trial of Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):88–94.
112. Grossheinrich N, Rau A, Pogarell O, Hennig-Fast K, Reinl M, Karch S, et al. Theta Burst Stimulation of the Prefrontal Cortex: Safety and Impact on

- Cognition, Mood, and Resting Electroencephalogram. *Biol Psychiatry*. 2009 May;65(9):778–84.
113. Aleman A. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013 Aug;11(2):53–9.
 114. Hovington CL, McGirr A, Lepage M, Berlim MT. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression and schizophrenia: a systematic review of recent meta-analyses. *Ann Med*. 2013 Jun;45(4):308–21.
 115. De Ridder D, Vanneste S, Kovacs S, Sunaert S, Dom G. Transient alcohol craving suppression by rTMS of dorsal anterior cingulate: an fMRI and LORETA EEG study. *Neurosci Lett*. 2011 May 27;496(1):5–10.
 116. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Serata D, Del Casale A, Bersani FS, Solfanelli A, et al. Efficacy of Add-On Deep Transcranial Magnetic Stimulation in Comorbid Alcohol Dependence and Dysthymic Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013 Feb 7;
 117. Wing VC, Bacher I, Wu BS, Daskalakis ZJ, George TP. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012 Aug;139(1–3):264–6.
 118. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*. 2015 Jun;126(6):1071–107.
 119. MD RC, MD MG, MD CC, MD RM. Magnetic brain stimulation: The silent period after the motor evoked potential. *Neurology*. 1992 Oct 1;42(10):1951–1951.
 120. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*. 1992 Jul 1;453(1):525–46.
 121. Wilson SJ, Sayette MA, Fiez JA. Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nat Neurosci*. 2004 Mar 24;7(3):211–4.
 122. Rosenberg H. Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving. *Clin Psychol Rev*. 2009 Aug;29(6):519–34.
 123. McBride D, Barrett SP, Kelly JT, Aw A, Dagher A. Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Dec;31(12):2728–38.
 124. Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009;4(3):e4824.
 125. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*. 2000 Aug;53(8):786–92.
 126. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2008 Mar 15;336(7644):601–5.
 127. Broadbent HJ, van den Eynde F, Guillaume S, Hanif EL, Stahl D, David AS, et al. Blinding success of rTMS applied to the dorsolateral prefrontal cortex in randomised sham-controlled trials: A systematic review. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011 Jun 23;12(4):240–8.

128. Berlim MT, Broadbent HJ, Van den Eynde F. Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Jun;16(5):1173–81.
129. Hrobjartsson A, Forfang E, Haahr M, Als-Nielsen B, Brorson S. Blinded trials taken to the test: an analysis of randomized clinical trials that report tests for the success of blinding. *Int J Epidemiol*. 2007 Jun 1;36(3):654–63.
130. Li X, Malcolm RJ, Huebner K, Hanlon CA, Taylor JJ, Brady KT, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex transiently increases cue-induced craving for methamphetamine: a preliminary study. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Dec 1;133(2):641–6.
131. Borckardt JJ, Walker J, Branham RK, Rydin-Gray S, Hunter C, Beeson H, et al. Development and evaluation of a portable sham transcranial magnetic stimulation system. *Brain Stimul*. 2008 Jan;1(1):52–9.
132. Borckardt JJ, Nahas ZH, Teal J, Lisanby SH, McDonald WM, Avery D, et al. The painfulness of active, but not sham, transcranial magnetic stimulation decreases rapidly over time: results from the double-blind phase of the OPT-TMS Trial. *Brain Stimul*. 2013 Nov;6(6):925–8.
133. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):363–71.
134. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Oct 20;12(11):652–69.
135. Jovanovski D, Erb S, Zakzanis KK. Neurocognitive deficits in cocaine users: a quantitative review of the evidence. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005 Feb;27(2):189–204.
136. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*. 2015 Aug 13;162(4):712–25.
137. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002 Oct;159(10):1642–52.
138. Jay TM. Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol*. 2003 Apr;69(6):375–90.
139. Everitt BJ, Robbins TW. Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annu Rev Psychol*. 2016;67:23–50.
140. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*. 1998 Dec;28(3):309–69.
141. Melis M, Spiga S, Diana M. The Dopamine Hypothesis of Drug Addiction: Hypodopaminergic State. In 2005. p. 101–54.
142. Steele VR. A Circuit-Based Approach to Treating Substance Use Disorders With Noninvasive Brain Stimulation. *Biol Psychiatry*. 2021 May;89(10):944–6.
143. Steele VR, Ding X, Ross TJ. Addiction: Informing drug abuse interventions with brain networks. In: *Connectomics*. Elsevier; 2019. p. 101–22.

144. Fink BC, Steele VR, Maurer MJ, Fede SJ, Calhoun VD, Kiehl KA. Brain potentials predict substance abuse treatment completion in a prison sample. *Brain Behav.* 2016 Aug 31;6(8).
145. Fedota JR, Matous AL, Salmeron BJ, Gu H, Ross TJ, Stein EA. Insula Demonstrates a Non-Linear Response to Varying Demand for Cognitive Control and Weaker Resting Connectivity With the Executive Control Network in Smokers. *Neuropsychopharmacology.* 2016 Sep;41(10):2557–65.
146. Ekhtiari H, Tavakoli H, Addolorato G, Baeken C, Bonci A, Campanella S, et al. Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: A consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Sep;104:118–40.
147. Moretti J, Poh EZ, Rodger J. rTMS-Induced Changes in Glutamatergic and Dopaminergic Systems: Relevance to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders. *Front Neurosci.* 2020;14:137.
148. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 May 1;67(5):507.
149. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience.* 2007 Feb 28;27(9):2349–56.
150. McTeague LM, Huemer J, Carreon DM, Jiang Y, Eickhoff SB, Etkin A. Identification of Common Neural Circuit Disruptions in Cognitive Control Across Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry.* 2017 Jul 1;174(7):676–85.
151. Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry.* 2012 Oct 1;72(7):595–603.
152. Diana M, Raij T, Melis M, Nummenmaa A, Leggio L, Bonci A. Rehabilitating the addicted brain with transcranial magnetic stimulation. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Nov;18(11):685–93.
153. Hanlon CA, Dowdle LT, Austelle CW, DeVries W, Mithoefer O, Badran BW, et al. What goes up, can come down: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. *Brain Res.* 2015 Dec 2;1628(Pt A):199–209.
154. Luijckes J, Segrave R, de Joode N, Figee M, Denys D. Efficacy of Invasive and Non-Invasive Brain Modulation Interventions for Addiction. *Neuropsychol Rev.* 2019 Mar;29(1):116–38.
155. Jansen JM, Daams JG, Koeter MWJ, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Dec;37(10 Pt 2):2472–80.
156. Mishra BR, Praharaj SK, Katshu MZUH, Sarkar S, Nizamie SH. Comparison of anticraving efficacy of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a randomized double-blind study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015;27(1):e54-9.
157. Naish KR, Vedelago L, MacKillop J, Amlung M. Effects of neuromodulation on cognitive performance in individuals exhibiting addictive behaviors: A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2018 Nov 1;192:338–51.

158. Schlüter C, Fraenz C, Pinnow M, Friedrich P, Güntürkün O, Genç E. The Structural and Functional Signature of Action Control. *Psychol Sci.* 2018 Oct;29(10):1620–30.
159. Steele VR. Transcranial magnetic stimulation and addiction: Toward uncovering known unknowns. *EBioMedicine.* 2020 Jul;57:102839.
160. Steele VR, Maxwell AM, Ross TJ, Stein EA, Salmeron BJ. Accelerated Intermittent Theta-Burst Stimulation as a Treatment for Cocaine Use Disorder: A Proof-of-Concept Study. *Front Neurosci.* 2019;13:1147.
161. Spagnolo PA, Montemitro C, Pettorruso M, Martinotti G, Di Giannantonio M. Better Together? Coupling Pharmacotherapies and Cognitive Interventions With Non-invasive Brain Stimulation for the Treatment of Addictive Disorders. *Front Neurosci.* 2019;13:1385.
162. Xu Z, Yang X, Sun J, Liu P, Qin W. Sleep Stage Classification Using Time-Frequency Spectra From Consecutive Multi-Time Points. *Front Neurosci.* 2020;14:14.
163. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, et al. Cue-Induced Cocaine Craving: Neuroanatomical Specificity for Drug Users and Drug Stimuli. *American Journal of Psychiatry.* 2000 Nov;157(11):1789–98.
164. Hanlon CA, Dowdle LT, Henderson JS. Modulating Neural Circuits with Transcranial Magnetic Stimulation: Implications for Addiction Treatment Development. *Pharmacol Rev.* 2018 Jul 26;70(3):661–83.
165. Taylor JJ, Borckardt JJ, George MS. Endogenous opioids mediate left dorsolateral prefrontal cortex rTMS-induced analgesia. *Pain.* 2012 Jun;153(6):1219–25.
166. Lamusuo S, Hirvonen J, Lindholm P, Martikainen IK, Hagelberg N, Parkkola R, et al. Neurotransmitters behind pain relief with transcranial magnetic stimulation – positron emission tomography evidence for release of endogenous opioids. *European Journal of Pain.* 2017 Oct 11;21(9):1505–15.
167. Liu X, Zhao X, Liu T, Liu Q, Tang L, Zhang H, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cue-induced craving in male patients with heroin use disorder. *EBioMedicine.* 2020 Jun 1;56.
168. Sahlem GL, Breedlove J, Taylor JJ, Badran BA, Lauer A, George MS, et al. Dorsolateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation as a tool to decrease pain and craving in opiate dependent individuals: a pilot study of feasibility and effect size. *Brain Stimul.* 2017 Mar;10(2):482.
169. Elrassas HH, Morsy MH, Abdelrazek YM, El Rasheed AH, Saad NA, Azzam LA. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation in reduction of opioid craving: a single-blinded randomized sham-controlled clinical trial. *Middle East Current Psychiatry.* 2022 Dec 28;29(1):106.
170. Gong H, Huang Y, Zhu X, Lu W, Cai Z, Zhu N, et al. Impact of combination of intermittent theta burst stimulation and methadone maintenance treatment in individuals with opioid use disorder: A comparative study. *Psychiatry Res.* 2023 Sep 1;327.
171. Kang JI, Lee H, Jhung K, Kim KR, An SK, Yoon KJ, et al. Frontostriatal Connectivity Changes in Major Depressive Disorder After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *J Clin Psychiatry.* 2016 Sep 28;77(09):e1137–43.
172. Psikiyatri T, Ögel K. *B A S K I D A.* Vol. 23, Dergisi. 2012.

173. Kültegin Ögel, Cüneyt Evren, Figen Karadağ, Defne Tamar Gürol. <http://www.bapi.info.tr/>.
174. Kleykamp BA, De Santis M, Dworkin RH, Huhn AS, Kampman KM, Montoya ID, et al. Craving and opioid use disorder: A scoping review. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Dec;205:107639.
175. Goodyear K, Haass-Koffler CL. Opioid Craving in Human Laboratory Settings: a Review of the Challenges and Limitations. *Neurotherapeutics.* 2020 Jan 24;17(1):100–4.
176. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care. *Allergo J Int.* 2017 Feb 19;26(1):16–24.
177. Flynn D, van Schaik P, van Wersch A. A Comparison of Multi-Item Likert and Visual Analogue Scales for the Assessment of Transactionally Defined Coping Function1. *European Journal of Psychological Assessment.* 2004 Jan;20(1):49–58.
178. Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med.* 1969 Oct;62(10):989–93.
179. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb 1;23(1):56–62.
180. Kiliç S, O R U N FT. Türkiye’de Klinikte Kullanılan Depresyon Değerlendirme Ölçekleri Depression Rating Scales Used in Clinical Practice in Turkey.
181. Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demirergi N, Dag I, Özbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry.* 2001 Mar;42(2):161–5.
182. Williams JBW. A Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1988 Aug 1;45(8):742.
183. HAMILTON M. THE ASSESSMENT OF ANXIETY STATES BY RATING. *British Journal of Medical Psychology.* 1959 Mar;32(1):50–5.
184. Hamilton Anxiety Rating Scale Interrater reliability.
185. Barratt, Ernst S. Impulsiveness and aggression. Monahan J., Steadmen H. J., editors. Chicago: The University of Chicago Press.; 1994. 61–79 p.
186. Barratt ES. Factor Analysis of Some Psychometric Measures of Impulsiveness and Anxiety. *Psychol Rep.* 1965 Apr 31;16(2):547–54.
187. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* 1995 Nov;51(6):768–74.
188. Stanford MS, Mathias CW, Dougherty DM, Lake SL, Anderson NE, Patton JH. Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Pers Individ Dif.* 2009 Oct;47(5):385–95.
189. Hüseyin GÜLEÇ, Lut TAMAM, Medine Yazıcı GÜLEÇ, Musa TURHAN, Gonca KARAKUŞ, Meliha ZENGİN, et al. Psychometric properties of the Turkish version of the Barratt impulsiveness scale-11. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2008;18(4):251–8.
190. Herremans SC, Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C. Reduced intra-individual reaction time variability during a Go-NoGo task in detoxified alcohol-dependent patients after one right-sided dorsolateral prefrontal HF-rTMS session. *Alcohol Alcohol.* 2013;48(5):552–7.

191. Su H, Zhong N, Gan H, Wang J, Han H, Chen T, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex for methamphetamine use disorders: A randomised clinical trial. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Jun;175:84–91.
192. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2006 Dec;117(12):2584–96.
193. Daskalakis ZJ, Möller B, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res.* 2006 Oct;174(3):403–12.
194. Tyacke RJ, Lingford-Hughes A, Reed LJ, Nutt DJ. GABAB receptors in addiction and its treatment. *Adv Pharmacol.* 2010;58:373–96.
195. Kang T, Ding X, Zhao J, Li X, Xie R, Jiang H, et al. Influence of improved behavioral inhibition on decreased cue-induced craving in heroin use disorder: A preliminary intermittent theta burst stimulation study. *J Psychiatr Res.* 2022 Aug 1;152:375–83.
196. Schilberg L, Schuhmann T, Sack AT. Interindividual Variability and Intraindividual Reliability of Intermittent Theta Burst Stimulation-induced Neuroplasticity Mechanisms in the Healthy Brain. *J Cogn Neurosci.* 2017 Jun;29(6):1022–32.
197. Beynel L, Powers JP, Appelbaum LG. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on resting-state connectivity: A systematic review. *Neuroimage.* 2020 May 1;211:116596.
198. Yesavage JA, Fairchild JK, Mi Z, Biswas K, Davis-Karim A, Phibbs CS, et al. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Treatment-Resistant Major Depression in US Veterans: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2018 Sep 1;75(9):884–93.
199. Addolorato G, Antonelli M, Cocciolillo F, Vassallo GA, Tarli C, Sestito L, et al. Deep Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Alcohol Use Disorder Patients: Effects on Dopamine Transporter Availability and Alcohol Intake. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 May;27(5):450–61.
200. Girardi P, Rapinesi C, Chiarotti F, Kotzalidis GD, Piacentino D, Serata D, et al. Add-on deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) in patients with dysthymic disorder comorbid with alcohol use disorder: A comparison with standard treatment. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2015 Jan 2;16(1):66–73.
201. Rapinesi C, Del Casale A, Di Pietro S, Ferri VR, Piacentino D, Sani G, et al. Add-on high frequency deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to bilateral prefrontal cortex reduces cocaine craving in patients with cocaine use disorder. *Neurosci Lett.* 2016 Aug;629:43–7.
202. Hayward G, Mehta MA, Harmer C, Spinks TJ, Grasby PM, Goodwin GM. Exploring the physiological effects of double-cone coil TMS over the medial frontal cortex on the anterior cingulate cortex: an H2(15)O PET study. *Eur J Neurosci.* 2007 Apr;25(7):2224–33.
203. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? Vol. 53, *Journal of Clinical Epidemiology.* 2000.

204. Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *The Lancet*. 1998 Jun;351(9117):1722–5.
205. Pillemer SR, Fowler SE, Tilley BC, Alarcón GS, Heyse SP, Trentham DE, et al. Meaningful improvement criteria sets in a rheumatoid arthritis clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1997 Mar;40(3):419–25.
206. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H, Kuebler RR. The Importance of Beta, the Type II Error and Sample Size in the Design and Interpretation of the Randomized Control Trial. *New England Journal of Medicine*. 1978 Sep 28;299(13):690–4.
207. McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, Williams AC. Systematic review of outpatient services for chronic pain control. *Health Technol Assess*. 1997;1(6):i–iv, 1–135.
208. Minzenberg MJ, Leuchter AF. The effect of psychotropic drugs on cortical excitability and plasticity measured with transcranial magnetic stimulation: Implications for psychiatric treatment. *J Affect Disord*. 2019 Jun;253:126–40.
209. Ziemann U, Tam A, Bütefisch C, Cohen LG. Dual modulating effects of amphetamine on neuronal excitability and stimulation-induced plasticity in human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2002 Aug;113(8):1308–15.
210. Coffa D, Snyder H. Opioid Use Disorder: Medical Treatment Options. *Am Fam Physician*. 2019 Oct 1;100(7):416–25.
211. Zoorob R, Kowalchuk A, Mejia de Grubb M. Buprenorphine Therapy for Opioid Use Disorder. *Am Fam Physician*. 2018 Mar 1;97(5):313–20.
212. Liu Q, Shen Y, Cao X, Li Y, Chen Y, Yang W, et al. Either at left or right, both high and low frequency rTMS of dorsolateral prefrontal cortex decreases cue induced craving for methamphetamine. *Am J Addict*. 2017 Dec 14;26(8):776–9.
213. Li CT, Hsieh JC, Huang HH, Chen MH, Juan CH, Tu PC, et al. Cognition-Modulated Frontal Activity in Prediction and Augmentation of Antidepressant Efficacy: A Randomized Controlled Pilot Study. *Cerebral Cortex*. 2016 Jan;26(1):202–10.
214. Blumberger DM, Maller JJ, Thomson L, Mulsant BH, Rajji TK, Maher M, et al. Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2016 Jul 1;41(4):E58–66.
215. Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, Vitoratou S, Tzavara C, Bonaccorso S, et al. Two Versus One High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Session per Day for Treatment-Resistant Depression. *J ECT*. 2017 Sep;33(3):190–7.
216. Ann H. Costello. www.feda.gov. 2011. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems - Class II Special Controls Guidance for Industry and FDA Staf.
217. Yang CC, Völlm B, Khalifa N. The Effects of rTMS on Impulsivity in Normal Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 28, *Neuropsychology Review*. Springer New York LLC; 2018. p. 377–92.
218. Alhelali A, Almheiri E, Abdelnaim M, Weber FC, Langguth B, Schecklmann M, et al. Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Bipolar Disorder in Comparison to the Treatment of Unipolar Depression in a Naturalistic Setting. *Brain Sci*. 2022 Feb 23;12(3).

219. Chang CH, Liou MF, Liu CY, Lu WH, Chen SJ. Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Methamphetamine Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Front Psychiatry*. 2022;13:904252.
220. Petit B, Soudry-Faure A, Jeanjean L, Foucher J, Lalanne L, Carpentier M, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for reducing consumption in patients with alcohol use disorders (ALCOSTIM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022 Dec 12;23(1):33.
221. Hauer L, Scarano GI, Brigo F, Golaszewski S, Lochner P, Trinkka E, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on nicotine consumption and craving: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2019 Nov;281:112562.



EKLER

EK-1



Lütfen her maddeyi dikkatlice okuyun.
Soruları boş bırakmayın, kendinizi en yakın hissettiğiniz tek bir şıkkı işaretleyin.

- I** Adınız soyadınız [.....]
- II** Doğum tarihiniz [.....]
- III** Cinsiyetiniz?
☐ Kadın ☐ Erkek
- IV** Eğitiminiz?
☐ Okur yazar ☐ İlkokulu bitirmiş ☐ Ortaokulu bitirmiş ☐ Liseyi bitirmiş ☐ Üniversiteyi bitirmiş
- V** Medeni durumunuz?
☐ Evli ☐ Bekar ☐ Ayrı ☐ Boşanmış ☐ Dul ☐ Diğer
- VI** Çocuğunuz var mı?
☐ Evet ☐ Hayır
- VII** Daha önce herhangi bir psikiyatrik veya psikolojik tedavi gördünüz mü?
☐ Evet ☐ Hayır

EK-1 DEVAM

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdaki maddeleri kullanıp kullanmadığınızı veya ne sıklıkta kullandığınızı belirtiniz

		Son bir yıl içinde...				
		Hiç	Sadece bir iki kez	Ayda 1-3 kere	Haftada 1-5 kez	Hemen hemen her gün
1	Alkol	☐	☐	☐	☐	☐
2	Esrar (marihuana, joint, gubar vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
2b	Bonzai, jamaikan (sentetik kannabinoid)	☐	☐	☐	☐	☐
3	Ecstasy (Ekstazi)	☐	☐	☐	☐	☐
4	Eroin	☐	☐	☐	☐	☐
5	Kokain	☐	☐	☐	☐	☐
6	Taş (krak kokain).....	☐	☐	☐	☐	☐
7	Rohipnol, rivotril (roş) gibi haplar.....	☐	☐	☐	☐	☐
8	Uçucu maddeler (tiner, bali, gaz vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
9	Çeşitli haplar (akineton, tantum, xanax vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
10	Amfetamin türevleri (metamfetamin, ice vb).....	☐	☐	☐	☐	☐
11	Diğer (LSD, GHB vb).....	☐	☐	☐	☐	☐

EK-1 DEVAM

Dikkat!

Aşağıdaki sorularda yer alan [madde] sözcüğü son dönem içinde kullanmayı daha çok tercih ettiğiniz maddeyi anlatmaktadır. Bu nedenle temel olarak kullandığınız madde neyse, sorularda onu [madde] sözcüğü yerine koyunuz.

Örneğin...

“[Madde] kullanmak aile ilişkilerimi olumsuz yönde etkiledi” yerine alkol içiyorsanız “Alkol kullanmak aile ilişkilerimi olumsuz yönde etkiledi” veya esrar içiyorsanız “Esrar kullanmak aile ilişkilerimi olumsuz yönde etkiledi” biçiminde okuyun.

- 12 [Madde] etkisinde olduğunuz zamanlarda, ne sıklıkta problem yaşıyorsunuz? (örneğin film kopması, aşırı doz alma, kontrol kaybı vb)
- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

VIII [Madde] kullanmanın sizin için bir sorun olduğunu düşünüyor musunuz, eğer düşünüyorsanız, ne kadar zamandır?

- ☐ Benim için sorun değil ☐ 1 yıldan az ☐ 1-2 yıldır ☐ 3-4 yıldır ☐ 5 yıl ve daha fazla

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

- 13 Kullandığınız [maddenin] miktarı zaman içinde giderek arttı mı? (örneğin giderek daha fazla miktarda [madde] kullanmak)
- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

- 14 Her zamanki dozda kullanmanıza rağmen kullandığınız [maddenin] etkisinde azalma oldu mu? (örneğin her zamanki kadar [madde] kullandığınız halde sarhoş olmama veya kafanızın güzel olmaması)
- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

- 15 Kullandığınız [maddeyi] kestiğinizde veya azalttığınızda bazı sorunlar ortaya çıktı mı? (örneğin uykusuzluk, terleme, sinirlilik, huzursuzluk, titreme vb)
- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

- 16 Kullandığınız [maddeyi] kestiğinizde ortaya çıkabilecek sorunlardan çekindiğiniz için [madde] kullandığınız oldu mu?
- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

- 17 [Madde] kullanmaya başladıktan sonra, kullanmayı durdurmakta zorlanıyor musunuz? (örneğin az içmeyi düşünüp fazla içmek veya kısa süre kullanmayı planlayıp uzun süre kullanmak)
- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

EK-1 DEVAM

18 **Kullandığınız [maddeyi] bırakmayı veya azaltmayı isteyip bunu başaramadığınız oldu mu?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

19 **[Maddeyi] aramak, kullanmak veya etkisinden kurtulmak için fazla zaman harcadığınız oldu mu?** (örneğin [madde] bulmak, kullanmak veya etkisinden kurtulmak zamanınızın büyük bir kısmını kaplıyor mu?)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

20 **[Madde] kullandığınız için hayatınızdaki başka etkinliklerden vazgeçtiğiniz oldu mu?** (örneğin aile ziyaretleri, hobiler, sosyal ilişkiler vb)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

SON BİR YIL İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

21 **[Madde] kullanmak aile ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

22 **[Madde] kullanmak eğitim/ iş hayatınızı olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

23 **[Madde] kullanmak beden sağlığını olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

24 **[Madde] kullanmak ruhsal sağlığını olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

25 **[Madde] kullanmak sizi ekonomik açıdan olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

26 **[Madde] kullanmak arkadaş veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizi olumsuz yönde etkiledi mi?**

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

27 **[Madde] kullanmak başınızı derde soktu mu?** (örneğin kavga, kaza, istenmeyen cinsel ilişki-gebelik, cinsel yolla bulaşan hastalık vb)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

28 **[Madde] kullanmak yasal sorunlar yaşamınıza neden oldu mu?** (örneğin maddeyle yakalanmak, ehliyeti kaptırmak, karakola düşmek vb)

☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

(BAPİ-K)

4

EK-1 DEVAM

29 Gündüz saatlerinde de [madde] kullandığınız oldu mu?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

30 [Madde] kullanmayı istememenize rağmen yine de gidip [madde] kullandığınız oldu mu?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

31 Aileniz veya çevreniz sizin çok fazla [madde] kullandığınızdan endişeleniyor mu?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

SON BİR HAFTA İÇİNDE aşağıdakilerin ne sıklıkta olduğunu belirtiniz

32 Ne sıklıkta aklınıza [madde] kullanmak ya da [maddenin] keyif verici/rahatlatıcı etkisi geliyor?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

33 Ne sıklıkta [madde] kullanmak için kuvvetli bir istek, arzu veya dürtü hissediyorsunuz?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

34 [Madde] ile karşılaştığınızda [madde] kullanmaya direnmek veya kullanmamak sizin için zor olur mu?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

35 [Madde] kullanmanın sizin için bir sorun olduğunu düşünüyor musunuz?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

36 [Madde] kullanmayı bırakmayı veya azaltmayı düşünüyor musunuz?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

37 [Madde] kullanmayı bırakmak veya azaltmak sizin için önemli mi?

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Nadiren ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman ☐ Neredeyse her zaman

EK-1 DEVAM

→ Aşağıda insanların ruh haliyle ilgili bazı sorular bulunmaktadır. Bu soruları genel ruhsal yapınızı düşünerek cevaplayınız.

- | | | | | |
|-----------|---|------------------------------------|-----------------------------|---|
| 38 | Kolaylıkla kızıp öfkelenirim. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 39 | Kontrol edemediğim öfke patlamaları yaşıyorum. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 40 | Bir şeyleri kırıp dökme isteği duyuyorum. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 41 | Ne hissettiğimi ifade etmekte zorluk çekirim. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 42 | Başkalarını kendimden daha çok düşünürüm. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 43 | İçe kapanık biriyimdir. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 44 | Sosyal bir ortama girdiğimde, ne konuşacağımı bilememekten endişe ederim. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 45 | Başkaları ile beraberken, yanlış bir şey yapacağım, ya da saçma konuşacağım ile ilgili endişe yaşarım. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 46 | Uygunsuz veya tehlikeli olsalar bile, heyecanlı veya eğlenceli şeyler yapmaktan hoşlanırım. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 47 | Hayatımda yeni bir şeyler olmadığında, heyecan ya da coşku verici şeyler aramaya başlarım. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 48 | Ne zaman ne yapacağı belli olmayan, heyecan verici, hareketli arkadaşları tercih ederim. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 49 | İstediğim şeyi elde etmek için beklemekte zorlanırım. Sabırsızımdır (Örneğin bir sırada beklerken çabucak sıkılmak gibi...). | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 50 | Düşünmeden hareket ederim. | ☐ Hiçbir zaman | ☐ Bazen | ☐ Neredeyse her zaman |
| 51 | Rahat konsantre olamam, dikkatimi kolay toplayamam. | | | |

EK-1 DEVAM

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Bazen ☐ Neredeyse her zaman

→ Aşağıdaki soruları cevaplarken SON BİR YILI göz önüne alarak, sorularda verilen durumu yaşıyıp yaşamadığınızı ya da ne sıklıkla yaşadığınızı belirtiniz.

52 Geçen yıl içinde yaşamıma son vermekle ilgili düşüncelerim oldu.

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Bazen ☐ Neredeyse her zaman

53 Geçen yıl içinde kendimi hüznü, kederli hissettim.

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Bazen ☐ Neredeyse her zaman

54 Geçen yıl içinde gelecekle ilgili olarak düşündüğümde, umutsuzluk hissine kapıldım.

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Bazen ☐ Neredeyse her zaman

55 Geçen yıl içinde kendimi başka insanlarla karşılaştırdığımda, daha değersiz gördüm.

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Bazen ☐ Neredeyse her zaman

56 Geçen yıl içinde kendimi huzursuz ve tedirgin hissettim.

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Bazen ☐ Neredeyse her zaman

57 Geçen yıl içinde dehşet ya da panik nöbetleri yaşadım.

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Bazen ☐ Neredeyse her zaman

58 Geçen yıl içinde kendimi yerimde duramayacak kadar tedirgin hissettim.

- ☐ Hiçbir zaman ☐ Bazen ☐ Neredeyse her zaman

EK-2

VAS (Vizüel Analog Skalası)

Minimum istek

Maksimum istek

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Minimum direnç

Maksimum direnç

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

İlk sütun eroin kullanma arzusunu gösterirken, ikinci sütun eroin kullanımına karşı ne kadar direnebildiğinizi gösterir.

Hasta adı soyadı:

Tarih:

EK-3

EK-4

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

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

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

HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

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

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAÇ	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐
TOPLAM PUAN:	
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	

BARRATT DÜRTÜSELLİK ÖLÇEĞİ

AÇIKLAMALAR: Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir. Lütfen her cümleyi okuyunuz ve size en uygun cevabın altındaki kutuya X koyunuz. Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

		Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Herzaman
1	İşlerimi dikkatle planlarım				
2	Düşünmeden iş yaparım				
3	Hızla karar veririm				
4	Hiçbir şeyi dert etmem				
5	Dikkat etmem				
6	Uçuşan düşüncelerim var				
7	Seyahatlerimi çok önceden planlarım				
8	Kendimi kontrol edebilirim				
9	Kolayca konsantre olurum.				
10	Düzenli para biriktiririm				
11	Derslerde ve oyunlarda yerimde duramazdım				
12	Dikkatli düşünen birisiyim				
13	İş güvenliğine dikkat ederim				
14	Düşünmeden bir şeyler söylerim				
15	Karmaşık problemler üzerine düşünmeyi severim				
16	Sık sık iş değiştiririm				
17	Düşünmeden hareket ederim				
18	Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıkılırım				
19	Aklıma estiği gibi hareket ederim				
20	Düşünerek hareket ederim				
21	Sıklıkla evimi değiştiririm				
22	Düşünmeden alış veriş yaparım				
23	Aynı anda sadece tek bir şey düşünebilirim				
24	Hobilerimi değiştiririm				
25	Kazandığımdan daha fazla harcarım				
26	Düşünürken sıklıkla aklımda konuyla ilgisiz düşünceler oluşur				
27	Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenirim				
28	Derslerde veya sinemada rahat oturamam				
29	Yap boz/puzzle çözmeyi severim				
30	Geleceğini düşünen birisiyim				

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ
(Çalışma grubu için)

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

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

Bu çalışmada madde bağımlılığı hastalarının kullandıkları ilaç tedavilerine ek olarak tedaviyi güçlendirmek ve aşermeyle baş etmeyi artırmak amacıyla hastalara derin Transkranial Magnetik Stimülasyon (TMS) tedavisi uygulanıp etkinliği araştırılacaktır. Araştırmada yer alması için öngörülen süre üç aydır. Bu ve buna benzer çalışmalar daha önce yapılmış olup çalışmaya 50 kişinin alınması planlanmaktadır.

• **Bu çalışmaya katılmamalı mıyım?**

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

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

Araştırma sürecinde hastalara AMATEM servisinde BAPİ (Bağımlılık profil indeksi) , VAS(Görsel analog skala), Hamilton depresyon ve Hamilton anksiyete ölçekleri, Barrat Dürtüsellik Ölçeği uygulanacaktır. Katılımcılardan herhangi bir kan testi yapılmayıp, idrar opioid düzeyi için idrar testi yapılacaktır. Araştırmanın süresi 3 aydır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Bu çalışmaya katılan madde bağımlılığı hastaları tedaviden fayda görüp aşermeyle daha iyi başedebilirler. Bununla birlikte bu çalışma araştırma amaçlı olup kişinin kendisinin bundan yarar görebilmesinin yanı sıra bu çalışmadan çıkan sonuçlar başka hastaların da yararına kullanılabilir.

• **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

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

• **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

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

• **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

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

ADI : Doç. Dr. Bengü Yücens
GÖREVİ : Psikiyatri AD Öğretim Üyesi
TELEFON : 0258 296 6000

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

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

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

- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).*
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı

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

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih: