

Tourette Sendromunda Kırk Seanslık rTMS'nin Etkinliği: 6 Aylık Takip İçeren Bir Olgu Sunumu



Elif ÖZCAN TOZOĞLU¹, Nilifer GÜRBÜZER²

ÖZET

Tourette sendromu (TS); çeşitli motor tikler ve en az bir vokal tik ile karakterize nöro gelişimsel bir bozukluktur. Bu sunumda farmakoterapi ile yeteri kadar yanıt alınmayan, tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyonun (rTMS) etki ettiği bir TS olgusunun uzunlamasına takip süreci sunulmuştur.

Yirmi beş yaşında erkek hastanın, alınan öyküsünden fiziksel bir hastalığı bulunmadığı, tiklerinin 17 yıl önce basit motor tikler olarak başladığı; zamanla karmaşık motor ve vokal tikler geliştiği, kolay sinirlendiği, her an kötü bir şeyler olacaktı beklenmesi olduğu öğrenildi. Yapılan klinik değerlendirmede TS ve yaygın anksiyete bozukluğu tanısı konulan hastaya essitalopram 10 mg/g ve sırasıyla pimoizid 4 mg/g, tetrabenazin 3*25 mg/g, aripiprazol 10 mg/g önerildi. Pimoizid ve aripiprazol tikler üzerinde etkisi olmadığı; tetrabenazin gastrointestinal yan etkilerinin tolere edilememesi nedeniyle kesildi. Essitalopram 10 mg/g ile anksiyete bozukluğu remisyona giren hastanın tedavisi devam ederken, haftada beş gün toplam sekiz hafta süreyle 1 Hz, dinlenme motor eşiğinin %110'u yoğunlukta, bilateral tamamlayıcı motor alanını hedef alan kırk seans rTMS (1200 uyarın/g, 20 dk) uygulandı. Tedavi sonrası genel işlevsellik puanında %75 ve toplam tik şiddet puanında %59,7 azalma görüldü. Bu olgu sunumu rTMS'nin ilaçları tolere edemeyen veya ilaçlarla yeterli belirti kontrolü sağlanamayan, psikiyatrik eştanıları bulunan TS hastaları için umut verici alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini gösterebilir.

Anahtar Sözcükler: Tourette Sendromu, Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon, Tamamlayıcı Motor Alan

ABSTRACT

Effectiveness of 40-Session Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Tourette Syndrome: A 6-Month Follow-Up Case Report

Tourette Syndrome (TS) is a neurodevelopmental disorder characterized by multiple motor tics and at least one vocal tic. This case report presents a patient who did not respond adequately to pharmacotherapy, highlighting the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and the outcomes of longitudinal follow-up.

The patient is a 25-year-old male with no history of other physical illnesses. His symptoms began 17 years ago with simple motor tics, which gradually progressed to include complex motor and vocal tics. Over time, he also developed irritability and a persistent sense of impending doom. Clinical evaluation led to diagnoses of Tourette Syndrome comorbid with generalized anxiety disorder.

Pharmacological treatment included escitalopram (10 mg/day), followed sequentially by pimoizide (4 mg/day), tetrabenazine (3*25 mg/day), and aripiprazole (10 mg/day). Pimoizide and aripiprazole showed no effect on the tics, and tetrabenazine was discontinued due to intolerable gastrointestinal side effects. Escitalopram, which effectively managed the patient's anxiety, was continued at 10 mg/day.

The patient then underwent 40 sessions of rTMS over eight weeks, targeting the bilateral supplementary motor area. Each session consisted of 1 Hz stimulation at 110% of the resting motor threshold, delivering 1200 stimuli per day over 20 minutes, five days a week. Following the treatment, significant improvements were observed: a 75% reduction in the general functionality score and a 59.7% reduction in the total tic severity score.

This report suggests that rTMS may be a promising alternative for TS patients with psychiatric comorbidities, particularly those who cannot tolerate medications or achieve sufficient symptom control through pharmacotherapy alone.

Keywords: Tourette's Syndrome, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Supplementary Motor Area

Atf için: Özcan Tozoğlu E, Gürbüz N. (2025) Tourette Sendromunda Kırk Seanslık rTMS'nin Etkinliği: 6 Aylık Takip İçeren Bir Olgu Sunumu. *Türk Psikiyatri Derg* 36:37. <https://doi.org/10.5080/u27551>

Geliş Tarihi: 08.07.2024, **Kabul Tarihi:** 28.10.2024, **Çevrim İçi Yayın Tarihi:** 06.04.2025

^{1,2}Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniv., Erzurum Tıp Fak., Psikiyatri AD., Erzurum.

Dr. Elif Özcan Tozoğlu, e-posta: drelifozcan@hotmail.com

GİRİŞ

Tourette sendromu (TS); çeşitli motor tikler ve en az bir vokal tik ile karakterize, 18 yaşından önce başlayan, en az bir yıl süren nörogelişimsel bozukluktur (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013, Hallett 2015, Robertson ve ark. 2017).

TS sıklığı yaşa göre farklılık gösterir; çocukların %1-2'sinde, yetişkinlerin %0,3-%0,5'inde görülür (Fu ve ark. 2021). Erkek-kadın oranı 3-4/1 dir. Sıklıkla 4-6 yaşları arasında basit tiklerle başlar, zamanla daha karmaşık tikler gelişir. Motor tikler genellikle vokal tiklerden önce ortaya çıkar. Tik şiddeti 10-12 yaşlarında zirve yapar, ergenlik ve erişkinliğe doğru şiddeti azalır. Hastaların %5-10'unda belirtiler ergenlik ve yetişkinlik döneminde de aynı şekilde devam eder (Hallett 2015, Robertson ve ark. 2017). TS tedavisinde davranışsal müdahaleler, farmakoterapi ve nörostimülasyon yöntemleri kullanılmaktadır (Frey ve Malaty 2022).

TS, birden fazla gen ile genetik olmayan etkenlerin (annenin sigara içmesi, doğum komplikasyonları, streptokok enfeksiyonları, immunolojik etkenler) bilinmeyen yollarla etkileşime girdiği düşünülen karmaşık ve çok etkenli bir bozukluktur. TS patogenezinde rol oynayan çeşitli nörotransmitterler vardır, dopaminerjik ve serotonerjik yollar en çok çalışılanlardır (Robertson ve ark. 2017, Levy ve ark. 2021).

Nöroanatomik olarak TS'nin etiolojisinde frontal korteks ve subkortikal yapıları birbirine bağlayan kortiko-striato-talamo-kortikal paralel devreler önemli bir rol oynamaktadır (Ünal ve Akdemir 2016). Kortiko-striato-talamo-kortikal devrelerin inhibitör kontrolündeki bozukluk transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) ile de gözden geçirilmiştir. TS olan hastalarda motor eşik değerlerin normal olduğu ancak kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonun azaldığı ve kortikal sessiz sürenin kısaldığı gösterilmiştir (Ziemann ve ark. 1997).

Bu yazıda farmakoterapi ve davranışçı öneriler ile yeteri kadar yanıt alınmayan TS'li olguda bilateral tamamlayıcı motor alanı (TMA) hedef alan ve haftada beş gün, sekiz hafta, toplam 40 seans uygulanan düşük frekanslı (1 Hz) tekrarlayıcı transkranyal manyetik stimülasyonun (rTMS) tik belirtilerinin şiddetini azaltma üzerindeki hem kısa dönem hem de uzun dönem etkisi ve güvenli olup olmadığı sunulmuştur.

OLGU

Yirmi beş yaşında bekar, üniversite öğrencisi, erkek hasta yaklaşık bir yıl önce tik tedavisi amacı ile polikliniğimize başvurdu. Alınan öyküde hastanın bilinen başka bir fiziksel hastalığı bulunmadığı, ailede tik bozukluğu olmadığı, hastanın tiklerinin yaklaşık 17 yıl önce göz kırpmaya, baş çevirme ve omuz atma gibi basit motor tikler olarak başladığı öğrenildi. Sonrasında öksürme, boğaz temizleme şeklinde vokal tikler eklendiği, zamanla daha karmaşık motor ve vokal tikler geliştiği bildirildi.

Hastanın bu şikayetlerle sağlık kuruluşuna yaklaşık 2 yıl sonra başvurduğu, hastaya TS tanısı konulduğu öğrenildi. İlk başvuruda hastaya psikoeğitim ve davranışsal müdahalelerde bulunmuş ancak takiplerde tik şiddetinde azalma gözlenmemiş. Hastanın işlevselliğinde bozulma olması ve anksiyete bozukluğu eştanısı olması nedeniyle farmakoterapi uygulanmaya karar verilmiş. İlk olarak olanzapin 5 mg/g önerilmiş, kısmi olarak tiklerde azalma saptanmış ancak 8 hafta uygulanmasına rağmen aşırı uyku hali yan etkisi nedeniyle kesilmiş. Risperidon 2 mg/g uygulanmış, 8 haftanın sonunda tikler üzerinde etkisi görülmediği ve uyku hali yan etkisi görüldüğü için kesilmiş. Sonrasında eşlik eden anksiyete bozukluğu da olması nedeniyle fluoksetin 40 mg/g ve haloperidol 5 mg/g önerilmiş. Ancak anksiyete belirtilerinde ve tikler üzerinde etkisi görülmediği için 8 haftanın sonunda hasta tarafından kendiliğinden bırakılmış. Hastanın yapılan muayenesinde; tek tek ayırt edilmesi zor olan çok sayıda tikin uyumlu bir biçimde birlikte ve ardışık olarak meydana geldiği, bu tik kalıbını her seferinde tekrarladığı, yoğun anksiyete yaşadığı, bu durumun tikleri daha da sıklaştırdığı, dinlendirici olmayan bir uykusu olduğu, kolay sinirlendiği, kas gerginliği olduğu, her an kötü bir şeyler olacakmış beklentisi olduğu öğrenildi. Hastaya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının 5. Baskısının (DSM-5) tanı kriterlerine göre TS ve eşlik eden yaygın anksiyete bozukluğu tanısı kondu (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013). Yale Genel Tik Ağırliğini Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ) tik şiddetini ölçmek için dolduruldu. Leckman ve arkadaşları (1989) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlik-güvenirlik çalışması Zaimoğlu ve arkadaşları (1995) tarafından yapılmıştır. Anksiyetenin şiddetini ölçmek için Hamilton tarafından geliştirilen (1959), Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmış olan (1998) Hamilton Anksiyete ölçeği (HAM-A) dolduruldu. Hastanın YGTADÖ puanı 82, HAM-A puanı 27 olarak saptandı. Ölçekler her seferinde yazarlardan biri olan aynı psikiyatrist tarafından dolduruldu. Hastaya essitalopram 10 mg/g, pimozid 4 mg/g tedavileri önerildi.

Sekiz hafta sonrasında HAM-A puanının 7'nin altında olması şeklinde kabul edilen remisyon ölçütlerine göre (Pollack ve ark. 2001) yaygın anksiyete bozukluğunun remisyona (HAM-A puanı: 6) girdiği ancak tik şiddetinde azalma olmadığı (YGTADÖ puanı: 82) görüldü. Pimozid kesilerek tetrabenazin 3x25 mg/g başlandı. Tedavinin birinci ayında YGTADÖ total tik şiddet puanında (60 puan) bir miktar azalma olmasına rağmen şiddetli gastrointestinal yan etkilerden ötürü tetrabenazin tedavisi sonlandırılarak aripiprazol 10 mg/g başlandı. Essitalopram 10 mg/g ve aripiprazol 10 mg/g yaklaşık sekiz hafta birlikte kullanıldı. Sekiz hafta sonra hastanın yapılan ruhsal değerlendirmesinde şahısta bulunan yaygın anksiyete bozukluğunun remisyonda olmaya devam ettiği (HAM-A puanı: 5) ancak tik şiddetinde bu süreçte artış olduğu gözlemlendi. Hastanın YGTADÖ total motor tik

Tablo 1. Tedavi Şekli ve Zamana Göre Yale Genel Tik Ağırliğini Derecelendirme Ölçeği Puanları

Tedavi Şekli/Zamanı	Tedavi Süresi	Tedavi Sonrası YGTADÖ Puanı
İlk Görüşme	-	82
Pimozid 4 mg/g + Essitalopram 10 mg/g	8 hafta	82
Tetrabenazin 3*25 mg/g + Essitalopram 10 mg/g	4 hafta	60
Aripiprazol 10 mg/g + Essitalopram 10 mg/g	8 hafta	82
20 seans tTMS + Essitalopram 10 mg/g	4 hafta	60
40 seans tTMS + Essitalopram 10 mg/g	8 hafta	33
Essitalopram 10 mg/g devam ederken, tTMS uygulaması sonrası 1. aydaki görüşme	-	33
Essitalopram 10 mg/g devam ederken, tTMS uygulaması sonrası 3. aydaki görüşme	-	33
Essitalopram 10 mg/g devam ederken, tTMS uygulaması sonrası 6. aydaki görüşme	-	33

YGTADÖ: Yale Genel Tik Ağırliğini Derecelendirme Ölçeği
tTMS: Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik Stimülasyon

puanı 22, total vokal tik puanı 20, genel işlevsellik puanı 40 ve toplam tik şiddet puanı 82 olarak saptandı.

Hasta tTMS hakkında bilgilendirildi. Hastaya TMS uygulanmasına engel olabilecek durumlar (epileptik nöbet, beyin cerrahisi ve serebrovasküler olay öyküsü, kalp pili ve kafa içinde metal implant, koklear implant (Atçeken ve Duray 2023)) sorgulandı. Uygulamaya engel bir durum saptanmadı. Hastadan yazılı onam alındı. Hasta rahat bir koltuğa oturtuldu. Tepe noktası ölçüldü. TMA, sagittal orta hatta tepe noktasının önündeki inion ve nasion arasındaki mesafenin %15'i olarak tanımlandı. Neuro-MSX (Neurosoft, Russia) ve sekiz şekilli bir bobin kullanıldı. Bobin, iki taraflı TMA'yı aynı anda uyarmak için sap kısmı sagittal orta hat boyunca oksiputa doğru bakacak şekilde yerleştirildi. Abdüktör pollicis brevisin bilateral dinlenme motor eşığı (DME) her uygulamadan önce ölçüldü. Pazartesiden cumaya haftada beş gün, yazarlardan biri olan diğer psikiyatrist tarafından, toplam sekiz hafta süre ile düşük frekanslı (1 Hz), DME'nin %110'u yoğunlukta, bilateral TMA'yı hedef alan tTMS (1200 uyarın /g, 20 dk) uygulandı. Hasta, toplam 40 seans uygulama sürecinde ve sonrasında herhangi bir baş ağrısı, nöbet, bellek bozukluğu veya başka bir yan etki bildirmedi. Hastanın essitalopram 10 mg/g ile farmakoterapisine, uygulama sonrası 6 aylık takip süresi boyunca devam edildi. Yirmi seans tTMS uygulama sonrası hastanın YGTADÖ toplam tik şiddet puanında (60 puan) %26,8 azalma olduğu, 40 seans uygulama sonrası ise %59,7 azalma olduğu (YGTADÖ total motor tik puanı 13, total vokal tik puanı 10, genel işlevsellik puanı 10 ve toplam tik şiddet puanı 33) görüldü. Tedavi sonrası yaygın anksiyete bozukluğu remisyonunu korudu. Hastanın tTMS uygulama sonrası 1., 3. ve 6. aylarda kontrolleri yapıldı. Uygulama sonrası 6. ayda hastanın tik belirtilerinin şiddetinde değişim olmadığı görüldü (YGTADÖ toplam tik şiddet puanı 33). Zamana ve tedaviye göre YGTADÖ puanları Tablo 1'de gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Tedavinin sonuçları, 1 Hz %110 DME'de bilateral TMA'ya uygulanan 40 seans tTMS'nin motor ve vokal tikleri, genel işlevsellik puanı ve toplam tik şiddet puanlarını, yan etki görülmezsizin önemli ölçüde azaltacağını ve tikleri iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Bahsedilen olgunun motor tiklerinde % 40,9, vokal tiklerde %50, genel işlevsellik puanında %75 ve toplam tik şiddet puanında %59,7 azalma görüldü.

TS'nin erkeklerde daha sık gözlemlendiği ve hastaların %51,7'sinde aile öyküsünün bulunduğu bildirilmiştir (Hallett 2015). Sunulan olgu erkekti ve ailesinde herhangi bir bireyde TS bulunmamaktaydı. Hastaların %85,7'sinde bir veya daha fazla psikiyatrik eştanı olduğu, TS'ye en sık dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (%54,3) ve obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) (%50) eşlik ettiği, %36,1 oranında anksiyete bozukluğu eşlik ettiği gösterilmiştir (Hirschtritt ve ark. 2015). Yapılan çalışmalarda; eşlik eden DEHB ve OKB olan TS'li hastalarda tTMS'nin etkinliğinin daha fazla olduğu gösterilmiş ve bu durum eşlik eden hastalıklarla beraber toplam elektiriksel yükün daha fazla olmasına bağlanmıştır (Grados ve ark. 2018). Kahl ve arkadaşlarının (2021) TS olan on çocuk hasta ile yaptığı bir çalışmada, hastaların dördünde eşlik eden anksiyete bozukluğu olduğu, TMA'ya uygulanan 15 seans tTMS ile tik şiddetinde anlamlı düşüş görüldüğü ve çocukların tedaviyi tolere edebildiği gösterilmiştir. Alınan öykü ve yapılan psikiyatrik değerlendirmede sunulan TS'li olguda eşlik eden hastalık olarak sadece Anksiyete Bozukluğu bulunmaktaydı ve TMA'ya uygulanan tTMS ile tik şiddetinde belirgin bir azalma gözlemlendi.

Psikoeğitim ve davranışsal müdahaleler; hafif ve orta derecede tikleri olup sosyal işlevselliği bozulmamış TS'li kişilerde birinci basamak tedaviyi oluşturur. Farmakolojik tedaviler genellikle ikinci basamak tedavidir. TS tedavisinde α -agonistler, tetrabenazin ve antipsikotikler de içine alan farmakoterapilerin etkileri ve yan etkileri önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Metaanalizler TS tedavisinde tipik-atipik antipsikotiklerin

belirti şiddetinde plaseboya göre daha fazla azalmaya yol açtığını ancak kendi aralarında etki açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmektedir (Yang ve ark. 2020). Antipsikotikler mevcut durumda en etkili anti-tik ilaçları olmasına rağmen kilo alımı, artan metabolik sendrom, diyabet riski, sedasyon, QT uzaması, ilaca bağlı hareket bozukluğu, prolaktin artışı gibi ciddi yan etkilere sahiptirler (Bloch ve ark. 2011, Pringsheim ve ark. 2019). Şiddetli ve farmakoterapi ile yeteri kadar yanıt alınmayan yetişkin vakaların derin beyin stimülasyonu uygulamasından fayda görebileceği bildirilmiştir (Hallett 2015, Robertson ve ark. 2017). Vokal tikler için botulinum toksin enjeksiyonları faydalı olabilir (Frey ve Malaty 2022).

TS'li hastaların yaklaşık %5'i konservatif tedavilere dirençlidir. Sunulan olgunun psikiyatrik öyküsünde antipsikotiklerin etkisinde yetersizlik ve antipsikotiklere bağlı yan etkiler (kilo alımı, akatizi, uykululuk hali) nedeniyle eş zamanlı olmayan, çok sayıda farklı ilaç kullanımı mevcuttu.

tTMS; elektromanyetik uyarı yoluyla serebral kortekste tekrar tekrar güçlü manyetik alanlar oluşturulmasını içeren nöromodülasyon tekniğidir (Le ve ark. 2013, Hsu ve ark. 2018). Yüksek frekanslı (>5 Hz) tTMS kortikal uyarılabilirliği artırırken, düşük frekanslı (≤ 1 Hz) tTMS'nin bunu inhibe ettiği bilinmektedir (Le ve ark. 2013).

TS'de TMS tedavisinin yetişkinlerde olduğu gibi çocuk ve ergenlerde de güvenli olduğu, psikiyatrik eştanı (DEHB, OKB, depresyon, anksiyete gibi) varlığında tedavinin yapılabileceği, hatta eştanıların belirtilerini tedavi edici etkisinin bulunduğu gösterilmiştir (Le ve ark. 2013, Grados ve ark. 2018, Hsu ve ark. 2018, Frey ve Malaty 2022).

Çalışmalarda tTMS'nin uygulanma alanları da farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalar, TS tedavisinde tekrarlayan tTMS rolünü incelemek için sol motor korteks veya premotor korteksi hedef almış, ancak tiklerin şiddetinde önemli bir azalma gözlemlenmemiştir (Munchau ve ark. 2002, Orth ve ark. 2005). Bunun yerine, TMA'yı hedef alan tTMS ile yapılan çalışmalar, belirgin iyileştirici etkiler göstermiştir (Kwon ve ark. 2011, Le ve ark. 2013, Landeros-Weisenberger ve ark. 2015). TMA, limbik sistemden gelen bilgilerin bilişsel ve motor devrelere nasıl yönlendirileceğini düzenler. Fried ve arkadaşları, TMA'nın kas kasılmalarından daha fazlasını kontrol ettiğini; yüzün temsilinde, seslendirmede ve konuşma hızında da rol oynadığını bulmuşlardır (1991). Ayrıca, TMA, karmaşık motor hareketler için önemli olan bazal ganglionların son çıktı hedefidir. TMA'nın bilişsel süreçlerde ve motor kontrolünde yer alan diğer bölgelerle kapsamlı bağlantıları olduğu için TS tedavisinde, tTMS de uygulama bölgesi olarak seçilmesinin yararlı olabileceği düşünülmüştür. Yakın zamanda yapılan yirmi yıllık bir süredeki çalışmaları alan bir gözden geçirmede, tamamlayıcı motor alanı hedef alan ve inhibitör uyarımı kullanan birçok çalışmanın belirtilerde iyileşme ve

ölçek puanlarında azalma ortaya koyduğunu ancak motor korteks, premotor korteks, prefrontal korteks gibi beyin alanlarını hedef alan çalışmalarda ölçek puanlarında azalma görülmediği bildirilmiştir (Frey ve Malaty 2022). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada, tikten iki saniye önce parietal lob ve tamamlayıcı motor alanında aktivasyon gösterilmiş ve bu iki bölgenin tik oluşumunda rol oynadığı yorumlanmıştır (Bohlhalter ve ark. 2006). Bu bilgilerden yola çıkarak yapılan başka bir çalışmada TS'de kortiko-striato-talamo-kortikal döngünün duyuşsal kısmının katılımının rolü olduğu düşünülerek; farklı duyuşsal bilgileri bütünleştiren ve hareket üretimini etkileyebilen parietal lob, tTMS uygulama alanı olarak seçilmiştir. TS'li 30 hasta ile yapılan ve 10 gün süren tTMS uygulamasında, aktif tTMS uygulanan grupta tik şiddetinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (Fu ve ark. 2021).

TMA'ya uygulanan tTMS'nin klinik etkinliğine ilişkin verilerin sınırlı olmasının yanı sıra çelişkili sonuçlar da bulunmaktadır. Kontrol grubu olmayan 10 hastayı içeren açık etiketli çalışmada 1 Hz, %100 DME'de günde 1200 uyarımla 10 gün boyunca TMA'ya tTMS uygulanmış ve hastaların tik şiddetinde ve klinik izlenimde önemli bir iyileşme olduğu, klinik iyileşmenin 3 ay sonraki takip muayenelerinde devam ettiği bildirilmiştir (Montavani ve ark. 2006). Aynı protokolü kullanan 12 haftalık açık etiketli başka bir çalışma, TS'li 10 çocukta tiklerin azaldığı saptamıştır (Kwon ve ark. 2011). TS'li on çocuk hastanın dahil edildiği açık etiketli başka bir çalışmada 15 seans boyunca TMA'ya bilateral 1 Hz, %100 DME'de, günde 1800 uyarımla tTMS uygulanmış ve tiklerin tedaviden sonra başlangıç seviyesine göre azaldığı saptanmış (Kahl ve ark. 2021). Yine TS olan yirmi beş çocukla yapılan bir çalışmada, TMA'ya 1 Hz, %110 DME'de 20 gün tTMS uygulanmış ve dört haftalık tedaviden sonra tik şiddetinde ve klinik global izlenimde anlamlı azalmalar gözlemlenmiş. Ek olarak, bu etkilerin 6 aya kadar sürdüğü bildirilmiştir. (Le ve ark. 2013). Bu sonuçları ışığında; TMA'yı hedef alan 1 Hz, tTMS, TS'de kontrollü çalışmalar yürütmek için umut verici bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir. Ancak şiddetli TS'li yirmi yetişkinin dahil edildiği, tTMS'nin etkinliğini inceleyen randomize kontrollü bir çalışmada, aktif ve sham grubunun her ikisine de TMA üzerine 15 seans tTMS (1 Hz, 1800 uyarımlar/g, 30 dk) uygulanmış ve üç hafta sonra aktif tedavi görenlerin tik şiddetinde %17,3'lük bir azalma, sham'da ise %13,2'lik bir azalma saptanmış, istatistiksel anlamlılığın olmadığı bildirilmiştir (Landeros-Weisenberger ve ark. 2015). Başlangıçta aktif tedaviye randomize edilen 7 katılımcı ile 3 haftalık açık etiketli bir uzatma yapıldığında, tik şiddetinde %29,7'lik bir azalmayla saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun kısmen bir plasebo etkisi olabileceği gibi aynı zamanda şiddetli TS'li bazı yetişkin hastalarda klinik iyileşme için daha uzun süreli tTMS uygulamasına ihtiyaç duyulmasından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır

(Landeros-Weisenberger ve ark. 2015). Bununla uyumlu olarak, 10-22 yaş arası 12 hastanın dahil edildiği randomize çift kör kontrollü bir çalışmada TMA'ya 2 gün boyunca %90 DME'de 30 Hz sürekli teta burst transkraniyal manyetik stimülasyon uygulanmış ve anlamlı etkiler saptanmamıştır (Wu ve ark. 2014). TS'de TMA'yı hedef alan tTMS'nin etkinliğini bildiren çalışmalar alanyazında yer alsa da bu tedavinin etkinliğinin yeterli kanıt düzeyine sahip olmadığı gibi etkinin tek başına uygulanma alanından kaynaklandığını söylemek de uygun değildir. Daha fazla hasta sayısını içeren kontrol gruplarının yer aldığı karşılaştırılmalı çalışmalarla olumlu sonuçların desteklenmesi gereklidir.

Sunulan olguda 1 Hz bilateral TMA'yı hedef alan tTMS uyguladık, belirtileri azaltması yönünde etkisini gözlemledik. Hastanın remisyonunda Anksiyete bozukluğuna tTMS tedavisinin olumsuz bir etkisini ne tedavi sürecinde ne de sonrasında takiplerde tespit etmedik.

Yapılan bir metaanaliz tTMS'nin TS hastalarında tik belirtileri üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Hsu ve ark. 2018). Metaanaliz daha genç bir yaşın tTMS tedavisini takiben tik belirtilerinde daha büyük bir azalma ile pozitif bağlantı gösterdiğini ancak cinsiyet, günlük uyaran dozu, toplam uyaran dozu ve ilk TMS'den belirtilerin değerlendirilmesine kadar geçen sürenin anlamlı olmadığını ortaya koymuştur. Çalışmada sadece yaş etkeninin tTMS tedavi etkinliği ile ters bağlantı göstermesinde, beyin devrelerindeki nöronal plastisitenin genç ve yaşlılarda farklı olması ve yaşla birlikte azalabileceği veya TS'li yetişkinlerin daha fazla ilaç başarısızlığı geçmişine sahip olmasının neden olabileceği ileri sürülmüştür (Hsu ve ark. 2018). Çalışmamızda 20 seans tTMS uygulama sonrası YGTADÖ toplam tik şiddet puanında %26,8 azalma olduğu ve tedavi süresi 40 seansa tamamlandığında yapılan ölçümde toplam tik şiddet puanında azalmanın %59,7'ye yükseldiğini tespit ettik. Altıncı haftada yani 30 seans tamamlandığında, bir değerlendirme yapılmış olsaydı, tik şiddetinde belki de yine bu düşüşü veya bundan daha az bir düşüşü saptamış olabilecektik. Bu durum alanyazınla uyumlu olarak (Landeros-Weisenberger ve ark. 2015) artan seans sayısının toplam tik şiddet puanında azalma üzerinde etkili olabileceğini göstermiş olmakla birlikte bunun tam olarak 40. seansta meydana geldiğini gösteren sonuç değildir.

TS için invaziv olmayan beyin stimülasyonlarını inceleyen bir gözden geçirme yazısı, tTMS uygulanan 13 çalışmanın verilerini incelemiş, farklı uygulama alanlarına, 5 ile 20 arasında değişen uygulama sayısı ile tTMS yapılmış. Uygulama sayısı fazla olanların ve TMA'yı uygulama alanı seçen çalışmaların belirti şiddetini azaltma üzerindeki etkisinin daha fazla olduğu ifade edilmiştir (Dyke ve ark. 2022). Ancak daha büyük ölçekli ve plasebo kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği de vurgulanmıştır. Yakın tarihte, TS'de tTMS üzerine yapılan, sadece randomize kontrollü ve plasebo kullanılarak yapılan çalışmaları dahil edilen bir metanaliz yayınlanmış ve dahil

edilme kriterlerine uyan dört çalışma incelenmiştir. Bu metaanalizde farklı olarak tiklerin öncesinde hissedilen ve tikler için uyarıcı olan dürtü şiddeti değerlendirilmiştir. tTMS'nin tik şiddetini azaltma üzerindeki etkisinin kısıtlı olduğu ancak tik öncesinden hissedilen dürtü şiddetini önemli ölçüde azalttığı vurgulanmıştır. Uyarıcı dürtü şiddeti yüksek olan TS'li olgularda tTMS'nin belki de daha etkin olabileceği şeklinde yorum yapılmıştır. Tik öncesinde hissedilen dürtü şiddetini azaltmak davranışsal tedavilerin de altında yatan anahtar mekanizmadır. Bu nedenle TS'da tTMS ile birlikte davranışsal müdahalelerde bulunulmasının belki de etkin bir yol olabileceği de vurgulanmıştır (Steuber ve McGuire 2024). Ülkemizde de tedaviye dirençli OKB hastaları ile yapılan bir çalışmada, farmakoterapi devam ediyorken, tTMS ve bilişsel davranışçı terapi birlikte uygulanmıştır. Onsekiz hasta ile tamamlanan çalışmada, hastaların çoğu bir aydan kısa bir sürede önemli ölçüde iyileşmiştir (Tan ve ark. 2015). Çalışmanın sonuçları, TS hastaları için tTMS ve davranışçı terapilerin birlikte kullanılması için yol gösterici olabilir.

Sunulan olguda, farmakoterapi ve davranışçı öneriler ile yeteri kadar yanıt alınmayan şiddetli TS'de düşük frekanslı bilateral TMA'yı hedef alan 40 seans tTMS uygulamasının güvenli olduğu ve iyilik halinin 6 ay süreyle devam ettiği gösterilmiştir.

tTMS ile birlikte, her ne kadar aynı ilaçla devam etsek de, eşlik eden ilaç kullanımının olması çalışmamızı sınırlamaktadır. İlaçlar belki tTMS ile etkileşime girebilir ve nöroplastisite benzeri sonradan etkilere neden olabilir. Olgunun ölçülebilir de değerlendirme sıklığının yetersiz olması nedeniyle, tam olarak kaçınıcı seanstan sonra etkinin plato çizdiğini gösterememiz ve kaçınıcı seansta tedaviyi sonlandırmamız gerektiği konusunda yeterli veriye ulaşamamız kısıtlılıklarımızdan biridir. Sonuçlarımız tTMS'nin ilaçları tolere edemeyen veya ilaç yan etkilerinden endişe duyan, ilaçlarla yeterli belirti kontrolü yapılamayan, girişimsel uygulamalardan kaçınan, psikiyatrik eş-tanıları bulunan ve şiddetli TS'li olgularda alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini desteklemektedir. Ancak yazının tek bir vaka ile sınırlı olması, bu sonucun genelleştirilemeyeceği nedeniyle, TS tedavisinde tTMS'nin klinik etkinliğini değerlendirmek için çok sayıda hastayı içeren, randomize kontrollü, yöntemlerde yanlılığa izin vermeyen, boylamsal ve bilimsel kanıt gücü daha yüksek olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği (2013) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-V) (Çev. ed.: E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, s. 37-42.
- Atçeken H, Duray M (2023) Transkraniyal Manyetik Stimülasyon ve Nörorehabilitasyonda Kullanımı. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 10: 420-6.
- Bloch M, State M, Pittenger C (2011) Recent advances in Tourette syndrome. Curr Opin Neurol 24:119-25.

- Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson S ve ark. (2006) Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain* 129: 2029-37.
- Dyke K, Jackson G, Jackson S (2022) Non-invasive brain stimulation as therapy: Systematic review and recommendations with a focus on the treatment of Tourette syndrome. *Exp Brain Res* 240: 341-63.
- Frey J, Malaty IA (Epub 2022) Tourette Syndrome Treatment Updates: a Review and Discussion of the Current and Upcoming Literature. *Curr Neurol Neurosci Rep* 22: 123-42.
- Fried I, Katz A, McCarthy G ve ark. (1991) Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci* 11: 3656-66.
- Fu M, Wei H, Meng X ve ark. (2021) Effects of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Bilateral Parietal Cortex in Patients With Tourette Syndrome. *Front Neurol* 12: 602830.
- Grados M, Huselid R, Duque-Serrano L (2018) Transcranial Magnetic Stimulation in Tourette Syndrome: A Historical Perspective, Its Current Use and the Influence of Comorbidities in Treatment Response. *Brain Sci* 8: 129.
- Hallett M (2015) Tourette Syndrome: Update. *Brain Dev*, 37: 651-5.
- Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32: 50-5
- Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL ve ark. (2015) Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry* 72: 325-33.
- Hsu CW, Wang LJ, Lin PY (2018) Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 11: 1110-8.
- Jasionytė G (2024) The use of deep brain stimulation in treatment-refractory Tourette syndrome: a literature review. *Journal of Medical Sciences* 12: 10-8.
- Kahl CK, Kirton A, Pringsheim T ve ark. (2021) Bilateral transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in children with Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol* 63: 808-15.
- Kwon HJ, Lim WS, Lim MH ve ark. (2011) 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci Lett* 492: 1-4.
- Landeros-Weisenberger A, Mantovani A, Motlagh MG ve ark. (2015) Randomized sham controlled double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for adults with severe Tourette syndrome. *Brain Stimul* 8: 574-81.
- Le K, Liu L, Sun M ve ark. (2013) Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *J Clin Neurosci* 20: 257-62.
- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT ve ark. (1989) The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28: 566-73.
- Levy AM, Paschou P, Tümer Z (2021) Candidate Genes and Pathways Associated with Gilles de la Tourette Syndrome-Where Are We? *Genes* 12: 321.
- Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F ve ark. (2006) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 9: 95-100.
- Munchau A, Bloem B, Thilo K ve ark. (2002) Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* 59:1789-91.
- Orth M, Kirby R, Richardson M ve ark. (2005) Subthreshold rTMS over premotor cortex has no effect on tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Neurophysiol* 116: 764-8.
- Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A ve ark. (2001) Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 62: 350-7.
- Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K ve ark. (2019) Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology* 92: 896-906.
- Robertson MM, Eapen V, Singer HS ve ark. (2017) Gilles de la Tourette syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 3: 1-20.
- Steuber ER, McGuire JF (2024) A meta-analysis of transcranial magnetic stimulation in Tourette syndrome. *J Psychiatr Res* 173: 34-40.
- Tan O, Sayar GH, Ünsalver BÖ ve ark. (2015) Combining transcranial magnetic stimulation and cognitivebehavioral therapy in treatment resistant obsessive-compulsive disorder. *Anadolu Psikiyatri Derg* 16: 180.
- Ünal D, Akdemir D (2016) Tourette Sendromunun Nörobiyolojisi. *Türk Psikiyatri Derg* 27: 275-85.
- Wu SW, Maloney T, Gilbert DL ve ark. (2014) Functional MRI-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation over supplementary motor area in chronic tic disorders. *Brain Stimul* 7: 212-8.
- Yang C, Cheng X, Zhang Q ve ark. (2020) Interventions for tic disorders: An updated overview of systematic reviews and meta analyses. *Psychiatry Res* 287: 112905.
- Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. (1998). Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 9: 114-7.
- Zaimoğlu S, Rodopman Arman A, Sabuncuoğlu O (1995) Yale Genel Tik Ağrılığını Derecelendirme Ölçeği'nin Güvenirlik Çalışması. Sunum. 5. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi, Ankara.
- Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A (1997) Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psych* 154: 1277-84.