

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK, SEROTONERJİK SİSTEM VE SEROTONİN GERIALİM İNHİBİTÖRLERİ (SRI)

Dr. Alaattin DURAN *

ÖZET

Potent serotonin geri alım blokerleri olan klo-mipramin, fluvoksamin ve fluoksetinin obsesifkompulsif bozukluğun (OKB) tedavisinde de etkin olduklarının gözlemi serotonerjik sistemdeki bir işlev bozukluğunun OKB'un fizyopatolojisi ile ilişkili olduğunu öne sürülmesine yol açmıştır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) 5-hidroksindolasetik asid (5-HIAA) ve trombosit serotonin (5-HT) düzeyleri nöroendokrin (5-HT agonistlerine [örneğin, MK-212, m-klorofenilpiperazin] endokrin yanıtların azalması) ve trombosit imipramin bağlanma çalışmaları OKB'ta serotonerjik iletimin rolüne ilişkin kanıtları sağlamıştır. Bu makalede OKB tanılı hastalarda tek başına veya selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile kombine bir şekilde serotonerjik etkili diğer ilaçların kullanıldığı araştırmalar kısaca gözden geçirilmiş ve değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Obsesif kompulsif bozukluk, Serotonin, Serotonin gerialım inhibitörleri.

Klinik Psikofarmakoloji Bül. 2:3 (43-47),1993.

SUMMARY

Obsessive Compulsive Disorder, Serotonergic System and Serotonin Reuptake Inhibitors.

The observation that clomipramin, fluvoxamine, and fluoxetine, which are potent blockers of serotonin (5-hydroxytryptamin [5-HT] uptake, are also effective in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) has led to the hypothesis that a dysfunction in the serotonergic system may be associated with the pathophysiology of OCD. Evidence related to the role of SAT neurotransmission in OCD has been divided by the studies of cerebrospinal fluid (CSF) levels of 5-hydroxy-indolacetic acid (5-HIAA), platelet 5-HT levels, and neuroendocrine (decreased endocrine responses to 5-HT agonists [e.g. MK-212, m-chlorophenylpiperazine] and platelet imipramine binding studies. In this article is reviewed briefly and evaluated in the context of investigations that used other drug with serotonergic actions either alone or in combination with selective re-uptake inhibitors (SRIs) in OCD.

Key words: Obsessive-compulsive disorder, serotonin, serotonin re-uptake inhibitors.

Bull. Clin. Psychopharm. 3:1-2 (43-47),1993.

Yakın yıllara kadar dinamik görüşlerle açıklanmaya çalışılan obsesif-kompulsif bozuklukta (OKB), artık organik ve biyolojik yaklaşımlardan söz edilmeye başlanmıştır. Semptomların geleneksel psikoterapiye dirençli natürü ve bazı spesifik droglara verilen dramatik tedavi cevapları bu bozukluğun temelinde biyolojik disfonksiyonun olabileceğini düşündürmektedir.

Gerek yapılan araştırmalarda bozukluğun temelinde, frontal loblar ve bazal ganglionlarda anormalite gibi, yapısal beyin değişiklikleri tesbit edilmesi ve gerekse bazı ilaçların bu hastalığın tedavisinde etkili

olduğunun gösterilmesi ile dikkatler altta yatabilecek biyolojik mekanizmalara yönelmiştir (1).

Nörolojik bilimlerde herbir psikiyatrik hastalığı tipik olarak bölgesel bir azalma ya da fazlalığa dayanan tek bir transmitter sistemi ile açıklamak şeklinde bir eğilim vardır. Örneğin parkinson hastalığında nigrostriatal dopaminerjik azalma şeklinde bir yaklaşımla karşılaşmak mümkündür. Ancak başka psikiyatrik bozukluklarda bu basitci yaklaşımların hangi dereceye kadar geçerli olduğu merak edilmekte ve araştırmalar yapılmaktadır. Etkili tedavinin farmakolojisine dayanan

(* Psikiyatri Doçenti, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Psikiyatri ABD.

spesifik transmitter tutulması hipotezi yoğun şekilde araştırılmaktadır. Nitekim şizofreninin dopamin hipotezi dopaminerjik antagonistlerin tedavi etkinliğinden doğduğu gibi, klomipraminin faydalı etkilerinin ortaya çıkmasından sonradır ki, OKB'un serotonerjik hipotezi ileri sürülmeye başlanmıştır (10, 14).

Gerçekten OKB için kontrollü ilaç çalışmaları, farmakolojik tedavinin hastaların birçoğunda faydalı olabildiği hakkında inandırıcı bulgular ortaya koymuştur. Son yıllarda serotonerjik sistemin etkilendiği düşüncesinden hareketle, serotonerjik sistemlerin ve OKB ile bu sistemler arasındaki ilişkilerin araştırılması konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Her ne kadar OKB, anksiyete bozuklukları içerisinde sınıflandırılmakta ise de, yapılan çalışmalar klasik anksiyolitiklerin bu hastalıkta faydalı olmadıklarını göstermiştir. Buna karşılık pekçok vaka raporu ve hemen hemen tüm kontrollü çalışmalar bu bozuklukta antidepressanların faydalı olduklarını ortaya koymaktadır (10, 14).

OKB'da pekçok değişik ilaç kullanılmış, fakat en umut verici gelişmeler trisiklik bir antidepressan ve serotonin reuptake blokleri olan klomipramin ile elde edilmiştir. Bu ilaç son zamanlarda ABD de dahil olmak üzere dünyanın pekçok ülkesinde kullanılmaktadır (1, 2, 3, 4, 5).

1968'de OKB'lu hastalara klomipramini ilk uygulayanlardan biri olan Reynghe de Voxrie, ilacın obsesional semptomları azalttığını tesbit etmiştir. 1970'lerde İngiltere ve Kanada'da bir seri doğrulayıcı fakat kontrol edilmemiş çalışma yapılmıştır. Daha yakın yıllarda klomipramin kullanan bir grup kontrollü çift-kör çalışmada ilacın obsessif-kompulsif semptomları azaltmada plasebodan daha etkili olduğu, hatta obsessionalara olduğu kadar kompulsiyonlara da faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hastaların tedaviden sonra nasıl obsessionsuz ya da kompulsiyonsuz kaldıkları açıklanamamıştır (1).

Thoren ve arkadaşları (1980a, 1980b), yaptıkları çift-kör kontrollü çalışmalarında klomipraminin OKB semptomlarını azaltmada etkili olduğunu bulmuşlardır. Üstelik serotonerjik metabolit olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA)'in serebrospinal sıvı konsantrasyonlarındaki tedavi sonrası azalmalar, klomipramin tedavisine cevap ile kuvvetli şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, noradrenerjik reuptake blokajı için daha selektif bir drog olan nortriptilin de karşılaştırma ilacı olarak seçilmiş ve OKB'da klomipraminin daha etkili olduğu görülmüştür. Böyle sonuçlar, klomipraminin

OKB'ta etkili bir ilaç olduğunu ve nortriptiline üstünlüğünün, bu drogün noradrenerjik reseptörlere göre serotonerjik reseptörler üzerindeki daha ayırmedici selektivitesinin bir sonucu olabileceği görüşünü desteklemektedir (1).

Insel (1982) obsesional bozukluklarda "serotonerjik sekresyon defisiti" bulgusunu yayınlamış ve daha sonraki çalışmalarında (1983), klomipramini bir MAO inhibitörü olan clorgyline ve plasebo ile karşılaştırmıştır. Sonuçta klomipraminin obsessif-kompulsif semptomları belirgin şekilde azalttığı, oysa clorgyline'in plasebodan daha etkili olmadığı anlaşılmıştır (1, 2, 6).

Swedo ve arkadaşları (1989b), OKB tedavisinde bir noradrenerjik uptake inhibitörü olan desipramin ile klomipramini karşılaştırmışlar ve yine klomipramin açıkça üstün olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada klomipraminden fayda sağlayan hastaların %64'ünün semptomları desipramine geçilince nüks etmiştir (7).

Selektif serotonerjik reuptake blokleri fluvoxamine ile yapılan açık (9) ve çift-kör (7, 10, 11) çalışmalarda ve bir diğer selektif serotonin uptake inhibitörü fluoxetine ile yapılan bir açık çalışmada bu ilaçların OKB'da etkili olduğu gösterilmiştir (4, 5, 11, 14, 20, 24, 28). Ancak OKB'ü tedavi etmede tüm serotonerjik droglar eşit şekilde etkili bulunmamışlardır (18).

Bu sonuçlara göre, serotonerjik aktiviteye sahip olmayan farmakolojik olarak benzer ajanlar etkili görünmedikleri halde, selektif olarak serotonerjik uptake'ı bloke eden ajanlar obsessif-kompulsif belirtileri düzeltmektedirler. Bu durum serotonerjik sistemlerin bu ajanların etkilerini gösterdikleri mekanizma olabildiğini düşündürmekte ve OKB'daki serotonerjik disfonksiyon bulgusu, bu bozukluğun patofizyolojisine serotonerjik sistemleri dahil etmeyi gerekli kılmaktadır (1, 19).

Insel ve arkadaşları (1985) obsessif-kompulsif bozukluğu olan hastalarda trombositlerde imipramin bağlama ($+^3\text{H}$ -imipramin) ve serotonerjik uptake, 5-HIAA'in serebrospinal sıvı konsantrasyonları gibi serotonerjik sistemin birkaç indeksini incelemiştir. Araştırmacılar, OKB ile normal gruplar arasında trombositlerde imipramin bağlama veya serotonerjik uptake'de hiçbir önemli farklılık bulmamışlar, fakat serebrospinal sıvı 5-HIAA'inin önemli şekilde yükselmiş olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu bulgu OKB'ü olan hastaların beyinlerinde serotonin turnover'inin daha yüksek bir hızını düşündürmekte ve fakat serotonin uptake'in

de bir anormalite olduğu hakkında hiçbir bulgu vermemektedir (14).

Weizman ve arkadaşları (1986) yaptıkları çalışmada Insel ve arkadaşlarının bulgularını tekrarlamışlar, fakat farklı olarak reseptör dansitesinin (Bmax) obsesif-kompulsif bozuklukta önemli şekilde azaldığını bulmuşlardır. Bu da OKB'da 5-HT reseptörlerinin daha düşük bir dansitesini göstermekte ve serotonin uptake inhibitörleri ile tedavinin 5-HT reseptörlerinin down-regülasyonu yolu ile etkili olduğunu düşündürmektedir (1, 20).

Flament ve arkadaşlarının (1987) çalışmalarındaki trombosit 5-HT bağlama ve MAO aktivitesinde tedavi sonrası gelişen azalmaların "klomipramin" cevabı ile ilişkili olduğu şeklindeki bulguları büyük ilgi uyandırmıştır. Yazarlar klomipraminin 5-HT uptake yerlerine etki ederek terapötik etki yaptığı sonucuna varmışlardır (3, 14).

OKB'ü olan hastalarda serotonin prekürsörü olan triptofan da kullanılmıştır. Yaryura-Tobias ve arkadaşları (1977) triptofanlı tedavi ile düzelen pekçok hasta bildirmişlerdir (14). Rasmussen (1984) klomipramine kısmi bir cevap veren ancak tedaviye günde 6g triptofan eklendiğinde dramatik şekilde düzelen OKB'ü bir erkek hasta bildirmiştir. Bu hastada triptofan kesildiğinde nüks görülmüş ve tekrar başladığında düzelmiştir (22).

Hem basale düzeyleri, hem de 5-HT bağlama, MAO aktivitesi ve serebrospinal sıvı 5-HIAA'deki değişiklikler arasında ilişki, bilinen serotonerjik uptake bloke eden ajanların serotonerjik sistemdeki değişiklikler yolu ile terapötik etkiye sahip olabildiği bilgisi ile uyumludur. Bununla beraber OKB'ta altta yatan lezyonlar olarak serotonerjik disregülasyonu sorumlu tutmak için sınırlı miktarda bulgu mevcuttur ve elde edilen bulgular yetersizdir (1).

Obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastalarda anormal serotonerjik fonksiyonun pek az direkt bulgusu olduğu halde, serotonerjik düzensizlikler OKB semptomları oluşturabilir mi? m-chlorophenylpiperazine (m-CPP), gösterilmiştir. Fuller ve arkadaşları (1981), intraperitoneal olarak sıçanlara m-CPP vermişler ve beyin 5-HIAA'nin azaldığını tesbit etmişlerdir. m-CPP, feedback ya da presinaptik inhibisyon yolu ile olasılıkla azalmış 5-HT turnover'ına yol açmaktadır. Sıçanlarda davranışsal ve nöroendokrin etkiler serum kortizolunda bir artma ve süt içmede bir azalmayı içermektedir. Bu etkiler 5-HT antagonisti olan meter-

golizen (MTG) tedavisi ile bloke edilir. Bu da m-CPP'nin serotonerjik etki tarzını daha fazla desteklemektedir (1).

OKB'ü olan kişilerde m-CPP'nin etkileri hakkında çeşitli bulgular mevcuttur. Charney ve arkadaşları (1988), intravenöz olarak verilen m-CPP ve triptofanın etkilerinin bir karşılaştırmasını gerçekleştirmişlerdir. İlginçtir ki (kadın) OKB'ü kişilerde m-CPP'den sonra basale prolaktin seviyesi ve prolaktin artışının kontrollerle karşılaştırıldığında önemli şekilde azaldığı bulunmuştur (9). Prolaktin sekresyonunun en azından kısmen merkezi serotonerjik kontrol altında olduğu tesbit edilmiştir (23). Triptofan ile uyarılan prolaktin artışı ya da nöroendokrin parametreler bakımından hastalar ile kontroller arasında hiçbir farklılık görülmemiştir. Ne triptofan ne de m-CPP bu çalışmada OKB semptomlarında bir azalma meydana getirmemiştir. Yine de yukarıda ifade edilen ayırd edici basale prolaktin düzeyleri ve m-CPP'ye cevap OKB'ü hastaların bir grubunda gerçek serotonerjik disregülasyona işaret edebilecek bulgu olabilir. Belki en ilginç durum, serotonerjik agonistlerin OKB semptomlarını akut şekilde değiştirmedikleri bulgusudur ki, bu da görünüşte serotonerjik hipotezle ters düşmektedir (14).

Oral olarak verilen m-CPP ile OKB'ü hastalarda ve kontrollerde Zohar ve arkadaşları (1987)'nin yaptığı bir çalışmada (14, 27), m-CPP ile tedavi edilen OKB'ü hastalarda obsesif-kompulsif belirtilerde alevlenme olmu ve hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında önemli şekilde daha sıkıntılı, depresse ve disforik bir tablo göstermişlerdir. Bu Charney ve arkadaşlarının (1988) bulguları ile tutarsızlık göstermektedir ve bunu açıklamak güçtür. Bunda, farklı verilme yolları ve incelenen OKB'ü kişilerin popülasyonlarındaki farklılıkların rolü olabilir. m-CPP'nin bir anksiyojenik veya disforojenik mekanizma yolu ile nonspesifik olarak OKB'ü alevlendirmesi mümkündür. Yazarlar, bilinen anksiyojenik ajanlar ile tedaviden sonra OKB semptomlarının hiçbir alevlenme göstermediğini tesbit eden çalışmalarını zikrederek bu sonuca itiraz etmektedirler(1).

Zohar ve arkadaşları (1988) OKB'ü kişilerde yine m-CPP'nin etkilerini incelemişlerdir. Klomipramin tedavisinden önce verilen m-CPP etkisiyle, bir önceki çalışmada gözlediği gibi, obsesif semptomlar artmış ve 4 aylık klomipramin tedavisinden sonra tekrar m-CPP verilmesi ise obsesif-kompulsif semptomları alevlendirmemiştir. Klomipramin tedavisinden sonra

ortaya çıkan bu durum klomipraminin 5-HT reseptörlerinin down-regülasyonu yolu ile etki ettiği hipotezi ile uyumludur. Sonuçlar, m-CPP'nin psikiyatrik göstereilerinin nöroendokrin değişikliklerden bağımsız olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu da klomipraminin global hiporesponsiviteye sebep olmaktan ziyade serotonerjik sistemin seçkin bir kısmında tercihli bir etkiye sahip olduğunu telkin etmektedir (1, 17).

Serotonerjik sistem homojen değildir ve m-CPP'nin selektif bir 5-HT_{1B} 5-HT₂ reseptörleri anksiyolize aracılık ederken, 5-HT_{1B} reseptörlerinin anksiyogenezise aracılık ettikleri varsayılmıştır (Murphy, 1987). Bu kapsamda Hollander ve arkadaşları (1988) OKB'lu hastalara oral m-CPP, nonspesifik 5-HT uptake blokleri ve 5-HT salan bir ajan olan fenfluramin, plasebo ve intravenöz olarak bir alfa agonist olan klonidin vererek yaptıkları çalışmada, oral m-CPP ile OKB semptomlarının yine alevlendiğini, fenfluramin ile faydalı bir etki oluşmadığını, oysa bir alfa agonist olan klonidin ile çok çarpıcı ve önemli bir akut faydalı etki ortaya çıktığını tesbit etmişlerdir (125). Bu bulgular serotonerjik sistemin heterojenitesini vurgulamaktadır. OKB'da eşit şekilde rol oynayabilen başka transmitter sistemleri olabilir. Hem serotonerjik hem de noradrenerjik sistemlerin OKB ile ilgili olması mümkündür.

Hamik ve Peroutka (1989) tarafından yapılan çalışmalar m-CPP'nin yukarıda ifade edildiği gibi 5-HT_{1B} reseptörleri için düşünüldüğü kadar selektif affinitesi olmadığını göstermektedir. İnsan beyninde m-CPP'nin farmakolojik profilinin ilk kapsamlı çalışması hem alfa-2 reseptörleri hem de 5-HT reseptör subtipleri için benzer affiniteler ortaya koymaktadır. Ayrıca daha az olmasına rağmen, farmakolojik olarak önemli affiniteler muskarinik kolinerjik dopaminerjik ve alfa-1 ve beta adrenerjik reseptörler için bulunmuştur (1).

Bu bakımdan OKB'un kapsamlı modeli sadece serotonerjik sistemi değil, multipl transmitter sistemlerini de dikkate almalıdır. Jenike ve arkadaşları (1988) OKB'lu hastalarda anksiyolitik 5-HT_{1A} parsiyel agonisti olan buspiron ile yaptıkları çalışmada bu ilacın etkisiz olduğunu göstermişlerdir. Bu etkisizliği serotonerjik bir model içinde açıklamak güçtür. Belki bazı 5-HT reseptörleri OKB'un patofizyolojisi ile ilgili olabilir. Bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardı (1). Buna karşılık Pato ve arkadaşları (1991), hem buspiron hem de clomipramine'in istatistiksel olarak anlamlı ve benzer bir düzelmeye yol açtığını bulmuşlardır (26).

Wamsley ve arkadaşları (1987), yaptıkları hayvan çalışmalarında intraperitoneal olarak verilen fluoxetine'in sadece 5-HT reseptörlerinin down-regülasyonuna sebep olmadığını, aynı zamanda beta adrenerjik reseptörlerde de down-regülasyona sebep olduğunu göstermişlerdir (1).

Fluoxetine, fluvoxamine ve clomipramine, OKB tedavisinde diğer antidepressanlara üstün olarak reklam edilmiştir (1, 2, 7, 10, 11, 14, 15, 19, 21). Bu ilaçlar serotonerjik reuptake blokaj selektivitelerine dayanarak başka antidepressanlardan, örneğin desipramin ve nortriptilinden ayırd edilmişlerdir. Yine daha ziyade 5-HT reuptake blokleri ve adrenerjik reseptörler için daha az affiniteli bir ajan olan zimedilidine'in de etkisiz olduğu gösterilmiştir. Bu durumda adrenerjik ve serotonerjik sistemlerin bir dengesinden söz etmek mümkündür.

Başka veriler de serotonerjik sistemin, OKB patogenezi ile ilgili tek nörotransmitter sistemi olduğu görüşünü desteklemektedir. Jenike ve arkadaşları (1990), fluvoxamine, sertraline, fluoxetine ve clomipramine gibi dört farklı ajanın etkilerini karşılaştırmışlar ve OKB'da daha büyük etki genişliğinin daha az serotonerjik selektivite ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Bu ise başka transmitter sistemlerinin de etkilenebileceğini düşündürmektedir. Veriler, OKB'un serotonerjik hipotezine sadece kısmi bir destek vermektedir (13).

Goodman ve arkadaşları (1990), yaptıkları çalışmalarının sonucunda OKB'da serotonin reuptake inhibitörlerinin etki mekanizmasının (otoreseptör duyarısızlaştırması gibi) presinaptik serotonin fonksiyonunda kronik tedavi ile oluşmuş adaptif değişikliklerle ve/veya (bazal ganglionlarda) dopaminerjik fonksiyon üzerindeki endirekt etkileri ile ilişkili olabildiğini düşünmüşlerdir (29).

SONUÇ

Son yıllarda OKB'a yeni terapötik yaklaşımlar tedaviye dirençli ve kronik olan bu bozukluğa bilimsel ilgiyi artırmıştır. Serotonin reuptake blokerlerinin faydalı etkilerinden yola çıkılarak yapılan serotonerjik sistem araştırmaları çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bununla beraber serotonerjik sistemin önemli bir rol oynadığı ileri sürülebilir.

Yine serotonerjik sistemle birlikte başta noradre-

nerjik sistem olmak üzere başka transmitter sistemlerinin de rol oynaması mümkündür. Konunun daha fazla aydınlatılabilmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jenike MA.: New Developments in Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Review of Psychiatry*, Ed: Allan Tasman and Michelle B. Riba. Volume:11, Washington, London, 323-343, 1992.
2. Insel TR and Zohar J.: Psychopharmacologic Approaches to Obsessive-Compulsive Disorder, *Psychopharmacology*, Ed: Herbert Y. Meltzer, Raven Press, New York, 1205-1209,1987.
3. Benkelfat C, Murhpy DL, et al: Clomipramine in Obsessive Compulsive Disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 46:23 29, 1989.
4. Lopez-Ibor JJ.: The Involvement of Serotonin in Psychiatric Disorders and Behaviour, *British Journal of Psychiatry* 153:26-39, 1988.
5. Pato MT, Zahor-Kadouch R, Zohar J, and Murph D.:Return of Symptoms After Discontinuation of Clomipramine in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder, *Am J Psychiatry*, 145: 1521-1252, 1988.
6. Insel TR, Murhpy DL, et al.: Obsessive-Compulsive Disorder: A double-blind trial of clomipramine and clorgyline, *Arch Gen Psychiatry*, 40:605-612, 1983.
7. Rapoport JL.: The Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder, *Jama*, 260:2888 2890, 1988.
8. Swedo SE, Rappoport JL, Leonard H, et al.: Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents: Clinical Phenomenology of Seventy onsecutive Cases, *Arch Gen Psychiatry*, 46: 335-341, 1989b.
9. Charney DS, Goodman WK, Price LH, et al: Serotonin Function in Obsessive-Compulsive Disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 45:177-185, 1988.
10. Goodman WK, Price LH, Charney DS: Fluvoxamine in Obsessive Compulsive Disorder, A Double Bind Comparison with Placebo, *Arch Gen Psychiatry*, 46:36-44, 1989.
11. Perse TL, Greist JH, Jefferson JW, et al.: Fluvoxamine Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder, *Am. J Psychiatry*, 144:1543 1545, 1987.
12. Goodman WK, McDougle CL: Serotonin Reuptake Inhibitors in The Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder, *Annals of Clinical Psychiatry*, 2:173-181, 1990.
13. Goodman WK, Price LH, Charney DS: Fluvoxamine in Obsessive Compulsive Disorder, *Psychiatric Annals*, 19:2, 92-96, 1989.
14. Jenike MA, Baer L, Summergrad P, et al.: Fluoxetine in Obsessive Compulsive Disorder: A positive open trial, *Am J Psychiatry*. 146:500-511, 1980a.
15. Pigott TA, Pato MT, et al.: Controlled Comparisons of Clomipramine and Fluoxetine in The Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 47:926-932, 1990.
16. Solyom L, Solyom CAE.: Successful Fluvoxamine Treatment of A Care of Refractory Obsessive- Compulsive Disorder, 35: 696 698, 1990.
17. Zohar J, Mueller EA, Insel RT, et al.: Serotonergic Responsivity in Obsessive-Compulsive Disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 44:946-951, 1987.
18. Pato MT, Pigott TA- Hill JL, et al.: Controlled Comparison of Buspirone and Clomipramine in Obsessive-Compulsive Disorder, *Am. J. Psychiatry*, 148:127-129, 1991.
19. Roth S.: *Handbook of Anxiety, Biological, Clinical and Cultural Perspectives*, Ed: Martin Roth, Russel Noyes, Graham D. Burrows, Volum 1, Amsterdam, New York, Oxford, 1988.
20. Weisman A, Cami M, Hermesh H, et al.: High-affinity Imipramine Binding and Serotonin Uptake in Platelets of Eight Adolescent and Ten Adult Obsessive-Compulsive Patients, *Am. J. Psychiatry*, 143: 335-339, 1986.
21. Flament MF, Rapoport JL, Mushy DI, et al: Biochemical Changes during Clomipramine Treatment of Childhood Obsessive-Compulsive Disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 44:219-225,1987.
22. Rasmussen SA.: Lithium and Tryptophan Augmentation in Clomipramine-resistant Obsessive- Compulsive Disorder, *Am J Psychiatry*,141: 1283-1285, 1984.
24. Zohar J, Müller EA, Insel RT, et al. : Serotonergic Responsivity in Obsessive-Compulsive Disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 44:946-951, 1987.
25. Hollander E, Fay M, Cohen B, et al. : Efficacy of Fluvoxamine in Obsessive-Compulsive Disorder, *Am J Psychiatry*, 145: 1015-1017, 1988.
26. Goodman WK, Price LH, et al.: Specificity of Serotonin Reuptake Inhibitors in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 47: 577-584,1990.
27. Leonard BE.: *Fundamentals of Psychopharmacology*, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapor, John Wiley-Sons Ltd. , 1992.
28. Jenike MA., Hyman SE, Baer L, et al.: A Controlled Trial of Fluvoxamine for Obsessive-Compulsive Disorder,