

OBSESSİF-KOMPULSİF BOZUKLUKTA TEDAVİYE DİRENÇ VE BİYOLOJİK TEDAVİ ALGORİTMASI

Dr. Ahmet ÖZÇUBUKÇUOĞLU* , Dr. Mesut ÇETİN** ,
Dr. Ümit Başar SEMİZ***

ÖZET

Obsessif Kompulsif Bozukluk , farmakoterapi ve davranış tedavisindeki ilerlemelere rağmen, zaman zaman tedavisinin yetersiz kaldığı , klinik ve teorik bir sorun olarak gündemdedir. Soruna tedaviye direnç boyutundan bakmak "direnç kavramının" ve tedaviye dirençli olgularda " tedavi algoritmasının " tartışılmasını gerekli kılmaktadır. Yazıda tedaviye dirençli olgulardaki üçüncü değişkenler ve tedavi algoritması tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Obsessif Kompulsif Bozukluk ,Tedaviye direnç , tedavi .
Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 5:(1-4) (29-38),1995.

SUMMARY

Biological Treatment Algorithm in Treatment Resistant Obsessive Compulsive Disorder

Despite the advances in pharmacotherapy and behavioral therapy ,now and then obsessive compulsive disorder still remains as a clinical and therotical issue for which its treatment is insufficient. Looking at the issue with regard to resistance to treatment dimension requires the discussion of "concept of resistance" and "treatment algorithm" in treatment resistant cases. In this article , treatment algorithm and third variable in resistant cases are discussed.

Keywords: Obsessive compulsive disorder , treatment resistance , treatment
Bull.Clin. Psychopharmacol., 5:(1-4) (29-38),1995.

* Psikiyatri Yrd.Doçenti,** Psikiyatri Doçenti,***Psikiyatri Asistanı
GATA Haydarpaşa Eğt.Hst. Psikiyatri Servisi ,İstanbul

Obsessif-Kompulsif Bozukluk (OKB) tanı kriterlerinin sistematize edilmesi ve standardize inceleme yöntemlerinin geliştirilmesi sonucu , ender rastlanan bir psikiyatrik bozukluk tanımlanmasından çıkarılmış görülmektedir (1,2).

Hollander, A.B.D.'de Obsessif Kompulsif Spektrum bozukluklarının nüfusun %10'nunu etkilediğini , yaşam boyu prevalansının ise % 2-3 olduğunu (3), Korno ve ark.ları ise bir aylık prevalansın % 1.3 olduğunu (3,5) belirtmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Doğan ve ark.ları ise yaşam boyu yaygınlık oranının %3.7 olduğunu, bir aylık yaygınlık oranını ise %2.6 olarak bildirmektedir (4).

Araştırmalarda, hastalığın %85'inin kronik seyirli olduğu, %10-15'inde ilerleme ve yıkım görüldüğü tam iyileşmenin az oranda olduğu belirtilmektedir(2). Güçlü serotonin geri alım inhibitörlerinin (SGI), OKB'ta etkinlik kurmalarına rağmen % 40-60 oranındaki hastanın iyileşme gösterdiği, farmakoterapiye yanıt verenler arasında bile iyileşmenin genelde inkomplet olduğu, az sayıda hastanın asemptomatik olduğu bildirilmektedir (1,2,3,4,5).

OKB'un tedaviye direnci, psikiyatride önemli bir klinik ve teorik sorun olarak gündemdedir. Yazarlar, kronik nitelik kazanan olgularda, tedaviye direncin önemli olduğunu belirtmekte, *direncin tanımlanmasının* ve dirençli olguların diğerlerinde olmayan ara değişkenlerinin belirlenmesinin gerekli olduğunu vurgulamaktadırlar (1,3,5).

A. TEDAVİYE DİRENÇLİLİK KRİTERLERİ

1. Potent bir SGI ile yapılan uygun tedaviye yanıt vermeyen Yale-Brown Obsessif Kompulsif Skalası'ndan (Y-BOKS) ortalama %25'ten daha az bir düşme olan ve en azından 16'dan büyük Y-BOKS ve 7 yada daha fazla NIMH Obsessif Kompulsif Skala skoru ile orta dereceli obsessif Kompulsif semptom şiddetini yansıtan hastaların tedaviye dirençli olduğu vurgulanmaktadır (6,7).

2. Daha kesin bir seçeneğin ise hastaların iki farklı SGI'ne yeterli süre ve dozda tedaviye yanıt vermemeleri olarak belirtilmektedir.(1).

3. Ancak tüm araştırmacıların üzerinde birleştiği tek nokta, klomipramin ile yeterli tedavi yapılmadıkça , OKB'ta tedaviye dirençten söz edilemeyeceği, yeterli tedavi örneğinin ise 10-12 haftalık ve en azından 6 hafta 150 mg'lık ortalama günlük doz ile yapılan klomipramin tedavisi olduğu, çoğu hastada, tedaviye kategorik cevap için YBOKS'da %20-35 düzeyinde azalmanın semptom şiddetinde anlamlı klinik değişiklik olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir (1,3,5,8)

B. TEDAVİ DİRENCİNİN NEDENLERİ :

Potent bir SGI'ne OKB'lu bir hastanın yanıt yetmezliğinde çeşitli faktörlerin araştırılması önerilmektedir.

1.*Tedavinin yetersizliği:* Öncelikle ilacın etkinliğinin değerlendirilmesinin gerekli olduğu ,tedavi süresinin çok kısa veya tedavi dozunun çok düşük olmaması gerektiği belirtilmektedir. Hastalarda yetersiz absorpsiyonun yada metabolizma artışına bağlı SGI plazma düzeyi düşüklüğünün incelenmesinin, önerilen günlük doz aşılardan maximum tolere edilebilen dozun ayarlanmasının önemi vurgulanmaktadır (1,3,5).

2. *Uyumsuzluk nedenleri:* OKB'la birlikte bulunan belli durumların düşük tedavi yanıtı ile ilgili olduğu belirlenmiştir. Kişilik bozukluklarından A kümesi şizotipal, B kümesi borderline, C kümesi obsessif ve çekingen kişilik bozukluğu olan OKB'lu hastalarda ilaç tedavisine zayıf yanıt alındığı bildirilmektedir (8,9).

Kronik tik bozukluğuna ya da minimal nörolojik belirtilere sahip olguların SGI'ü tedavisine düşük (1,10,12), OKB ve otizm yada mental retardasyon olgularında SGI'leriyle yeterli yanıt alındığı gözlenmektedir(11,13).

Direnç araştırılırken tanının gözden geçirilmesinin gerektiği, obsessif semptomların bulunabileceği şizofreni, otizm, mental retardasyonun ayırıcı tanıda yer alması gerektiği belirtilmektedir. Tüm primer ve altta yatan hastalığın bağlantılı semptomlarının SGI tedavisine eşit oranda yanıt vermesini beklemenin gerçekçi olmayacağı bu nedenle hedef semptomların belirlenmesinin önemine işaret edilmektedir (14,15,16,17,18,16,20).

3. OKB hastasının aile çevresinin tedaviye ve uzun vadeli gidişine etkisi antiekspojur önerilerin tedavideki önemi yeterli çalışılmamıştır(21).

4. Nörolojik silik belirti dışındaki altta yatan biyolojik heterojenitenin tedaviye yanıtı etkilediği., basal ganglion hasarının obsessif kompulsif semptomların gelişmesinde etkili olduğu, Tourette Sendromu, Huntington koresi, ansefalit, epilepsi, kafa travması, sonucu ortaya çıkan semptomların SGI'e yanıtının tartışmalı olduğu belirlenmiştir (10,24,25,26,27).

Günümüzde, sistematize tanı kriterlerinin kullanılmasıyla büyük oranda aşılabilen tanısız sorunlar, gelişen nörogörüntülemeyi içeren laboratuvar yöntemleri OKB'ü tanımaya ve değerlendirmeye yardımcı olurken, tedaviye yönelik biyolojik seçeneklerin belirlenmesinde ayrı bir önem kazanmaktadır (28,29).

Buraya kadar incelenen nedenler, OKB'ta bir tedavi algoritmasının oluşturulmasını gerekli kılmaktadır.

Başka bir potent SGI'ne geçmek: Tedaviye dirençli OKB hastasında en sıklıkla uygulanan ilk hat farmakolojik yaklaşımlar başka bir SGI'ne geçmeyi veya SGI ile başka bir tedaviyi kombine etmeyi içerir. Literatürde , az sayıda hastanın yeterli klomipramin denemesine yanıtızs kaldıktan sonra , başka bir potent SGI ile semptomların gerilediğine ait olgu sunumları bulunmakta ,ayrıca bir SGI sonrası zayıf cevabı müteakip klomipramin de dahil olmak üzere farklı bir SGI kullanımının tedavi başarısını anlatan pek çok anektodal örnek sunulmaktadır (12,28,29).

Araştırmacılar, başka bir SGI'ne geçmeyi, eğer yeterli bir SGI denemesini müteakip hiç bir düzelme yoksa önermekte ,eğer kısmi kazançlar varsa kombinasyon yapılması gerektiğini belirtmektedirler (1). Doğal olarak hasta bir SGI'ni tolere edemediğinde, yan etki profilinin temel özelliğine göre seçilecek bir başkasının

uygulanması gerekmektedir. Alternatif olarak, bazı olgu sunumlarına göre, panik bozuklukla birlikte olan OKB hastalarında Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) tercih edilebilir. Son zamanlardaki bir çift kör çalışmada hem fenelzin, hem de klomipramin, OKB semptomlarını azaltmada etkin bulunmuştur. Bu hastaların hiç birinde panik bozukluk olmadığı belirtilmektedir (30,32). Bu çalışma panik bozukluğun yokluğunda bile MAOI'nin OKB'lu bazı hastalarda yararlı olduğunu iddia etmektedir. Bununla birlikte Insel ve ark.larının yaptığı bir çalışmada MAOI'nün (Clorgline) değil de, klomipraminin ciddi OK semptom azalmasına neden olduğu belirlenmiştir(32) OKB'un farmakoterapisinde MAOI'nün (MAO-A'nın yeni reversibl inhibitörleri olan Moklobemid ve Brofaromın de dahil) yerinin değerlendirilmesinde yeni çalışmalara gerek olduğu bildirilmektedir (1).

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ:

SGI'ne Başka Bir Yöntem Ekleme SGI monoterapisine kısmi cevabı olan ya da farklı SGI'leriyle iki ardarda tedavi ile iyileşme göstermeyen hastaların kombinasyon tedavi adayı olduğu araştırmacılar tarafından belirtilmektedir.(1) Tablo-1 OKB'lu olan SGI'ne dirençli hasta için kombinasyon stratejilerini göstermektedir.

TABLO - 1 : Kombinasyon tedavisi stratejileri

- *Potent SGI ve davranış terapisi
- *SGI'ne, serotonin fonksiyonunu etkileyecek ajan eklemek (*L-Triptofan, Lityum, Buspiron, Fenfluramin, Trazodon*)
- *Başka bir SGI eklemek
- *SGI'ne nöroleptik eklemek

SGİ +Davranış Tedavisi:Çok sayıda araştırma potent bir SGI ve davranış tedavisi (Exposure and Response prevention) kombinasyonunun OKB tedavisinde etkin olduğunu belirtirken (33), bu yaklaşımın avantajına aynı desteği vermeyen araştırmacılar da bulunmaktadır.(1). Aslında çok az çalışmanın yetkin olarak potent bir SGI+Davranış terapisi kombinasyonunun , bunların tekli tedavilerine üstün olduğu belirtilmektedir(34). Bu soruyu inceleyen çalışmaların hem veri yorumlanmasını zorlaştıran metodolojik eksikliklerinin olduğu , hem de kombine SGI+Davranış tedavisinin , yalnız SGI tedavisine üstünlüklerini göstermediği bildirilmektedir. Örneğin Marks ve ark.ları Klomipramin ve davranış tedavisini inceledikleri çalışmalarında, 40 OKB'lu hastaya 4 haftalık ilaç ve plasebo alımını takiben 3 haftalık davranış tedavisi vermişler ve geniş bir davranış tedavisi etkisi saptamışlardır (34). Cottraux ve ark.ları kombine fluvoksamin ve davranış tedavisinin, tek başına fluvoksamine oranla sadece minimal anti-OK avantajı olduğunu saptamışlardır(23).

SGİ + Serotonin Fonksiyonunu Etkileyen Ajanlar: Günümüzde geçerli olan ilaç kombinasyon stratejisi, devam eden SGI'ü tedavisine, serotonerjik fonksiyonu değiştirebilen Triptofan, fenfluramin, lityum veya

buspiron gibi ajanların eklenmesidir (35,36,37,38,39,40,41).

SGİ + Triptofan : Serotonin aminoasit prekürsörü olan triptofanın eklenmesi, klomipramin tedavisi gören bir OKB hastasında yararlı, fakat trazodon tedavisi görenlerde etkisiz bulunmuştur(35,42). Fluoksetin ile Triptofan kombine edildiğinde, kobaylarda görülen serotonin sendromunu andıran nörolojik yan etkiler bildirilmiştir (43,44). Günümüzde, ciddi ve total potansiyeli bulunan hematolojik-konnektif doku hastalığı olan Eozinofil-Myalji sendromuna yol açabileceğinden dolayı, Triptofan verilmesi birçok ülkede yasaklanmıştır (45).

SGİ + Fenfluramin: Fenfluramin anorektik olarak kullanılmaktadır. Hollander ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada, devam eden tedaviye, serotonin salıncısı ve geri alım inhibitörü olan d,l-Fenfluraminin eklenmesi OKB semptomlarının yedide altısında düzelmeye yol açtığı bildirilmiştir (36). Daha sonra Judd ve ark.ları klomipramin tedavisi gören iki OKB hastasının, d-Fenfluramin ilavesinden sonra düzelme gösterdiğini, d-Fenfluraminin, Serotonin transport ve salımında, rasemik karışımından daha belirgin etkileri olduğu belirtmişlerdir (37). Ancak, klinisyenlerin, fenfluramin verilmesinin, maymunları da içeren bazı kobaylarda, nörotoksik olduğunu gözönünde bulundurmalarının gerektiği, toksik etkilerinden dolayı klinik pratikte kullanımın halen sakıncalı olduğu vurgulanmaktadır (46,47). Bu kombinasyonun, iyi gözden geçirilmiş, tedaviye dirençli ciddi OKB hastaları hariç diğer olgularda uygulanmasının uygun olmadığı ve ilaç yazılmadan önce hastanın fenfluraminin muhtemel potansiyel riskleri hakkında mutlaka bilgilendirilmesinin gerektiği üzerinde durulmaktadır (1,48).

SGİ + Lityum: Lityumun antidepresiflerle birlikte verilmesi, depresyonlu hastalarda antidepresanların timoleptik etkisini arttırmada kanıtlanmış bir yöntemdir. Lityum eklemenin depresyondaki başarısı ve

serotoninin OKB'ta öne sürülen rolü, bu yaklaşımın anti-OK etkileri üzerine çalışmalara yol açmıştır (49). Bireysel olgu sunumlarında lityumun OKB hastalarının imipramin, klomipramin, desipramin ve doksepin ile uzun süreli tedavisinde anti-OK etkiyi artırdığı görülmüştür (50). Küçük bir açık vaka dizisinde, devam eden fluoksetin tedavisine lityum ilavesinin OKB'lu olguların dörtte üçünde OK-semptomlarında düzelmeye yol açtığı (51,52,53,54,55), ancak, Pigot ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada, klomipramin tedavisine çift kör lityum ilavesini izleyen 4 hafta içinde OKB semptomlarında belirgin bir düzelmeye gözlenmediği (38), Mc Dougle ve ark.larının sıkı tedaviye cevap kriterlerini kullanarak, devam eden fluvoksamin tedavisine, 2 haftalık çift kör plasebo kontrollü lityum ilavesi çalışmasında, fluvoksamine dirençli OKB hastalarının on birde ikisinin (% 18) cevap verdiği saptanmış, plasebo grubuyla, lityum grubunun Y-BOKS kullanılarak karşılaştırıldığı çalışmada OKB semptom şiddetinde, önemli fakat küçük düşüşler gözlemlendiği bildirilmiştir (39). Ortak bir çalışmada, Mc Dougle ve ark.ları, yalnız fluvoksamine dirençli 10 OKB hastasının, 4 haftalık fluvoksamin-lityum kombinasyon tedavisinin etkilerini inceledikleri çalışmada lityumun plasebo ile karşılaştırıldığını OKB'daki etkinliğinin anlamlı olmadığını vurgulamışlardır (38). Kontrollü çalışmalar bazında, OKB hastalarına lityum ilavesi etkinliğinin; bu stratejinin tedaviye dirençli depresyon hastaları üzerinde uygulanmasında tipik olarak gözlenen cevap oran ve kalitesine yaklaşmadığı, OKB tedavisindeki genel başarının düşük olmasına rağmen, özellikle depresif semptomları belirgin hastaların, bireysel bazda lityum artırımından yararlandığı, Pigott ve Mc Dougle'in çalışmalarının ikisinde de depresif semptomların yoğun olduğu olgularda, lityum ilavesi sonucu düzelmeler kaydedildiği saptanmıştır (38,39).

SGİ + Buspiron : İki çalışmada, OKB'lu hastaların devam eden fluoksetin tedavisine, serotonin tip 1 A agonisti Buspiron'un eklenmesi, yalnız fluoksetin tedavisine oranla daha büyük bir düzelmeye sağladığı bildirilmiştir(56,57). Başlangıçtaki bu teşvik edici bulgular sonraki iki çift kör çalışmayla teyit edilmemiştir(1). Pigott ve ark.ları en az 3 aylık klomipramin monoterapisini takiben, semptomlarında kısmi düzelmeye olan 14 OKB hastasıyla çalışmışlar, 10 haftalık Buspiron tedavisi (günde 60 mg.a kadar) ile, OKB semptomlarında önemli düzelmeler sağlanmadığını saptamışlardır. Obsesif kompulsif, depresif yada anksiyete semptomlarını azaltmada, Buspiron ilavesinin plasebodan daha iyi olmadığı, fluvoksamine dirençli 33 OKB hastası üzerinde yapılan tedavide gözlenmiştir (40). Diğer bir çalışmada, halen 8 haftadır fluvoksamin tedavisi gören hastalarda, 6 hafta boyunca buspiron veya plasebo, fluvoksamin ile kombine edilerek uygulanmış ve buspiron ilavesinin, çoğu OKB hastası için etkili bir tedavi stratejisi olmadığı belirlenmiştir (41). Bunun yanında, dikkati çeken bir nokta, bir OKB vakasında fluoksetine buspiron ilavesinin, OKB semptomlarında parodoksal bir kötüleşmeye yol açtığı bildirilmiştir (58,59). Pigott ve ark.larının çalışmasında hastaların %29'unda Buspiron ilavesini takiben Y-BOKS skorlarında en

azından %25 azalma bildirilmiştir (40). Komorbid generalize anksiyete bozukluğu bulunan OKB hastalarının, OK-semptomlarının azaltılmasında buspironun bazen faydalı olduğu yazarların klinik izlenimi olarak sunulmuştur. Bu gözlemlerin geçerliliğinin test edilmesinde, yeterli sayıda komorbid generalize anksiyete bozukluğu bulunan OKB hastasını, içeren kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilen önemli bir husustur(1)

SGİ + Klonazepam : Benzodiazepin klonazepam tipik bir serotonerjik ajan olarak görülmez. Yalnız klonazepamın diğer benzodiazepinlerle paylaştığı serotonerjik özellikler içerdiği , insan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla gözlenmiştir(60,62). Diazepamı zıt olarak, klonazepamın, benzodiazepin antagonistlerle değil, serotonerjik ajanlarla bloke edilen hayvan davranışlarına yol açtığı , insanda ise klonazepamın antimioklonik etkilerinin serotonin antagonistleriyle bloke edildiği belirlenmiştir (62,63,64). Süren SGI tedavisine klonazepam ilavesinin OKB semptomlarını azalttığı klinisyenlerce ortaya konulmuştur. Jenike çalışmasında 7 hastada sadece bir tanesi üzerinde görülen (%14) sonuç, devam eden fluoksetin tedavisine klonazepam (günde 1-1,5 mg) ilavesinin Y-BOKS'da %20'yi aşan düzelmeye yol açtığı (64), bir çift kör plasebo kontrollü karşılaştırmalı çalışmada, Pigott ve ark.ları 18 OKB hastasında klonazepam (3-4 mg/gün) ilavesinin, klonazepam grubunda OKB ölçümlerinin üçte birinde belirgin düzelmeye olduğunu saptamışlardır (65). Yapılan bazı çalışmalarda ise klonazepamın OKB tedavisinde en az klomipramin kadar etkili olduğu belirtilmiştir. Hewlett ve ark.ları tarafından yapılan ve klonazepamın, yalnız başına klomipramin kadar etkili olduğu yeni kontrollü çalışmalar klonazepamın OKB'taki rolünü araştırmada daha ileri hız verici etken olmuştur. Bununla birlikte benzodiazepin monoterapisinin anti-OK etkinliği hakkındaki birçok diğer bulgular vaka raporlarıyla sınırlı kalmıştır (66,67). Hastaların uzun bir çalışmada klonazepamı olan cevaplarının kaybolup kaybolmadığı veya yüksek doza bağlı belirgin yan etkilerin (intoksikasyona benzer) oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. Klonazepamın yalnız başına veya yardımcı olarak kullanıldığı daha ileri çalışmalar yönetilene kadar, psikiyatrist benzodiazepinleri bu vakada ihtiyatlı bir şekilde kullanmasının gerektiği bildirilmektedir(68). Klinik olarak benzodiazepinler sekonder anksiyeteye yardımcı olduğu, fakat OKB'un ana semptomlarında daha az etkili olduğu, ayrıca benzodiazepinlerin teorik bir dezavantajı olarak davranış terapisini sekteye uğrattığı diğer bir görüştür.(69)

SGİ + Trazodon : Zayıf serotonin geri alım inhibitörüne ilave olarak , trazodon ve onun major metaboliti m-klorofenilpiperazin, alfa-adrenerjik reseptörleri ve birkaç serotonin reseptör alt tipinde içeren belli bazı nöroreseptörler üzerine etkilidirler(43). Bazı bildiriler, trazodonun yalnız başına veya SGI ile kombine olarak kullanıldığında OKB semptomlarını azalttığını ileri sürmektedir (70,73,74). Bununla birlikte plasebo kontrollü çift kör bir çalışma trazodon monoterapisinin etkinliğini teyit

etmemiştir(75). Klinik pratikte trazodan sıklıkla, fluoksetin gibi aktif bir SGI ile birlikte sedatif-hipnotik olarak kullanılır. Bu kombinasyonun herhangi bir direk anti-OK yarar sağlayıp sağlamadığı kontrollü çalışmaları belirlenecektir (71,72).

SGİ'lerin Kombinasyonları: Klinik pratikte, bir miktar SGI'üne dirençli OKB hastasına eş zamanlı iki potent SGI verilmiştir. OKB'lu adolesanlarda fluoksetin ve klomipramin kullanımının teşvik edici vaka raporlarına rağmen (76), bu yaklaşımın etkinliği ve güvenilirliği titiz bir incelemeye tabi tutulmamıştır. Fluoksetine bağlı TSA'ların plazma seviyesi artışı riski sebebiyle, bu ilaçlar birlikte kullanıldığında dikkatli olunması önerilmekte, klomipraminin konvülsiyon eşiğini düşürmesi sebebiyle, başka bir SGI'nün eklenmesinden önce ve sonra klomipramin plazma seviyesinin ölçülmesinin önemli olduğu bildirilmektedir. Klomipramine SGI eklenmesindeki tek geçerli mantığın ise tek başına klomipramin tedavisinden faydalanan bir hastaya klomipramin dozunun daha fazla artırılmasını önleyecek yan etkiler olduğu, bu durumda bile yan etkilerin dikkatle gözlenmesi gerektiği, zira SGI ile karşılıklı etkileşimin klomipramin seviyesini yükseltebileceği, uygulamada ki en önemli nokta olarak göz önünde bulundurulmaktadır(77,78).

SGI + Nöroleptik: Nöroleptikler OKB'de tek başlarına etkili değildir, fakat ortak bir SGI-Nöroleptik tedavisi üzerine beliren kanıtlar bazı OKB olgularında yararlı olduğu, Mc.Dougle ve ark. tarafından yapılan bir açık vaka dizisinde belirtilmiştir. Lityumla ve lityumsuz fluoxamine tepkisi 17 nonpsychotic OKB'lu hastanın devam eden tedavisine nöroleptik ilavesi yapılmıştır. Bulgulara göre 17 hastanın 9'unun bu kombine tedavi stratejisine cevap verdiği karar verilmiş, OKB'a komorbidite olarak bulunan tik bozukluğunun veya şizotipal kişilik bozukluğunun nöroleptik ilavesine olumlu cevap verdiği belirlenmiştir. Sekiz komorbid kronik tik bozukluğu veya şizotipal kişilik bozukluğu hastasının yedisi veya yirerkin bu komorbid tanıya tabi olmayan 9 hastanın sadece 2'sinden tedavi yanıtı alınmıştır(79,80). Bu çalışmanın komorbid kişilik bozukluğu olan SGI'ne dirençli OKB hastalarının nöroleptik ilavesinden sonra önemli bir gelişme gösterip göstermediğinin belirlenmesinde yetersiz kalması, nöroleptiklerin psikotik semptomlu OKB'nin tedavisinde faydalı olduğuna dair yaygın klinik kanının yanında bu popülasyonun içinde kontrollü çalışma bulunmaması, Mc.Dougle ve ark. bulgularını teyit etmek ve nöroleptik ilavesine konu olacak uygun hedef popülasyonu daha iyi belirlemek için daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulması nedeniyle, genellenmiş kontrollü veriler elde edilmeden ,psikiyatristin hastayı gereksiz olarak kronik nöroleptik tedavisinin risklerine maruz bırakmama konusunda tedbirli olması gerektiğini araştırmacılar belirtmektedir(1).

Yeni Ve Deneysel İlaç Tedavileri:

OKB'ta kullanılan alternatif ilaç tedavi türlerini tabloda görülmektedir.

Tablo-2: OKB için yeni ve deneysel ilaç tedavileri

- *İntravenöz Klomipramin
- *Klonidin
- *Antikonvülsanlar
- *Stimulanlar
- *Klozapin
- *Triiodotironin (T3)
- *Oksitosin
- *Antiandrojenler

Sadece "intravenöz klomipramin" makul seviyede ampirik delille desteklenen tek tedavidir(1). Çeşitli araştırmalar klomipraminin damar içi (iv) uygulanmasının oral klomipramine dirençli OKB hastalarında faydalı olduğunu ileri sürmektedir (81,82,83).

Alfa-2 adrenerjik agonist olan Klonidin, tiklerin baskılanmasında etkilidir ve araştırmalar, Tourette sendromlu hastaların OK-semptomlarını tedavide etkili olduğunu ileri sürmektedir (84). Hollander ve ark.ları tek doz iv klonidinin OKB semptomlarını geriletmediğini bildirmişler (85), fakat diğer bir araştırmacı ise bu bariz anti-OK etkinin, klonidinin yol açtığı sedasyona bağlı olabileceğini vurgulamıştır (1,86). OKB'un yalnız başına oral klonidin veya klomipraminle olan kombinasyonu ile başarılı tedavisinin birkaç vaka takdimi dışında teyit edilmediği, ayrıca birçok hastada tedavinin kesilmesine yol açan sedasyon etkisiyle klonidinin, zayıf tolere edildiği belirtilmektedir (60,87,88).

Antikonvülsan ajanların OKB tedavisindeki etkinliği için, az sayıda dayanak olduğu, OKB'ta, ancak epilepsi kliniği veya EEG bulgusu olan hastalarda karbamazepinin rolünün olabileceği, SGI-Karbamazepin kombinasyon tedavisinin anti-OK etkinliğinin tam olarak çalışılmadığı, bu konuda sadece olgu sunumlarının bulunduğu, sodyum valproat'ın iki OKB vakasında etkisiz bulunduğu saptanmıştır (89,90,91,92,93).

Psikostimulanların OKB için olası tedavi yöntemi olmasıyla ilgili az sayıda yayın vardır. İnsel ve ark'ları. 12 hastalık bir OKB serisinde tek doz d-amfetaminin OK-semptomlarında geçici bir iyileşmeye yol açtığını bildirdiler(94). Joffe ve ark.'ları da aynı bulguyu teyit ettiler, fakat oral metilfenidatin geniş etkisi olmadığını bildirdiler(95). Başka bir araştırma grubu, metilfenidatin iv verilmesinin hastaların beşte ikisinde OKB semptomlarında bozulmaya yol açtığını bulmuştur (96,97,98,99,100).

Atipik antipsikotik Klozapinin anti-OK özellikleri olduğunu ileri süren yayınlanmamış anekdotal bildirimler vardır. Serotonin ve dopamin sistemleri üzerine dual etkisi sebebiyle klozapin, OKB'ta potasyel tedavi olarak ilgi çekicidir. Bununla birlikte bazı şizofrenik hastalarda klozapin tedavisine bağlı OK-semptomları bildiren vaka raporlarının da olduğu belirtilmelidir (101,102).

Hormon ve peptidlerin OKB tedavisindeki muhtemel rolleri araştırılmaya başlanmıştır, fakat ilk bulgular doyurucu değildir. Klomipramine kısmi cevap veren OKB'lu 16 hastada 4 haftalık adjuvan triiodotironin tedavisi etkisiz olarak bulunmuştur.(38). Preklinik çalışmalar, nöropeptid oksitosinin OKB ile ilgili olabilecek birkaç davranışsal etkiye aracılık ettiğini ileri sürmektedir (103,104). Anseau ve ark.ları 4 haftalık intranasal oksitosin verilmesiyle düzelen, fakat hafıza değişiklikleri, psikoz ve osmotik anormallikler gibi yoğun yan etkiler görülen bir OKB vakası bildirmişlerdir (104). Daha yeni bir yayında oksitosin OKB semptomlarını geçirmede etkisiz bulunmuştur (105). OKB'lu bayanlarla yapılan küçük bir çalışmada, antiandrojen siproteron asetat anti-OK etki sergiler gibi görünmektedir, fakat bu doğrulanmamıştır(106).

Farmakolojik Olmayan Biyolojik Yaklaşımlar:

OKB'un nonfarmakolojik biyolojik tedavileri; EKT, nöroşürüj, uyku yoksunluğu ve fototerapiyi içerir. EKT genellikle OKB'un semptomlarını gidermede kullanılmamasına rağmen, tedaviye dirençli OKB'ta suicid riski bulunduğu takdirde EKT'nin kullanılması gerekli olmaktadır. Psikoşürüjide, OKB'lu hastalarda modern stereotaksik cerrahi uygulamalarında elde edilen veriler hemen gözdürüldüğü edilmemelidir. Yeni bulgular, cingulum bandında veya internal kapsülün anterior dalındaki stereotaksik lezyonların OKB'lu hastalarda belirgin morbiditeye yol açmaksızın önemli faydalar sağladığını ileri sürmektedir (107, 108, 109). Bununla birlikte stereotaksik psikoşürüj; iyi dokumente edilmiş, uygun tedaviye cevapsız, ağır OKB hastalarında son başvurulacak seçenek olarak görülmelidir. Uyku yoksunluğunun OKB'lu 16 hastada kapsamlı yararlı etkileri olmadığı görülmüştür (110). Keza OKB'lu küçük bir hasta grubuyla yapılan yeni bir çalışmada "Bright Light" terapisinin, OK-semptom şiddetini gidermede etkisiz olduğu gözlenmiştir (111).

Tedaviye Dirençli OKB'ta Algoritm :

Klinisyen için, basamak tarzında değişik yaklaşımları içeren kapsamlı bir tedavi stratejisini izlemek yararlıdır. Tedavi planına ait elemanların ve karar noktalarının yayınlanmış etkinlik verilerinden çıkarılarak, Yale Center tarafından, OKB'un biyolojik tedavisi için Şekil- 1'de gösterilen algoritm oluşturulmuştur (1,112). Algoritm kapsamlı dizaynında, öncelikle klinik tecrübelerin esas alındığı, ancak tedavi zincirinin geçerliliğinin henüz test edilmediği alternatif tedavi stratejileri ile karşılaştırmalı çift kör çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir.

SONUÇ :

OKB'ta yeni tedavi seçenekleri ve yeni bilgiler ortaya çıktıkça bu tedavi şemasının değiştirileceği ve geliştirileceği açıktır. Uzun süredir kullanılan ve artık klasikleşmiş olan trisiklik antidepressanlardan (TSA) olan klomipramin ve SGI'lerinden fluvoksamin, fluoksetin, sertralin, paroksetin, sitalopram, trazadon, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü venlafaksin'de tek başına ya da kombine olarak OKB'ta yararlı olabilmektedir (113,114,115,116,117).

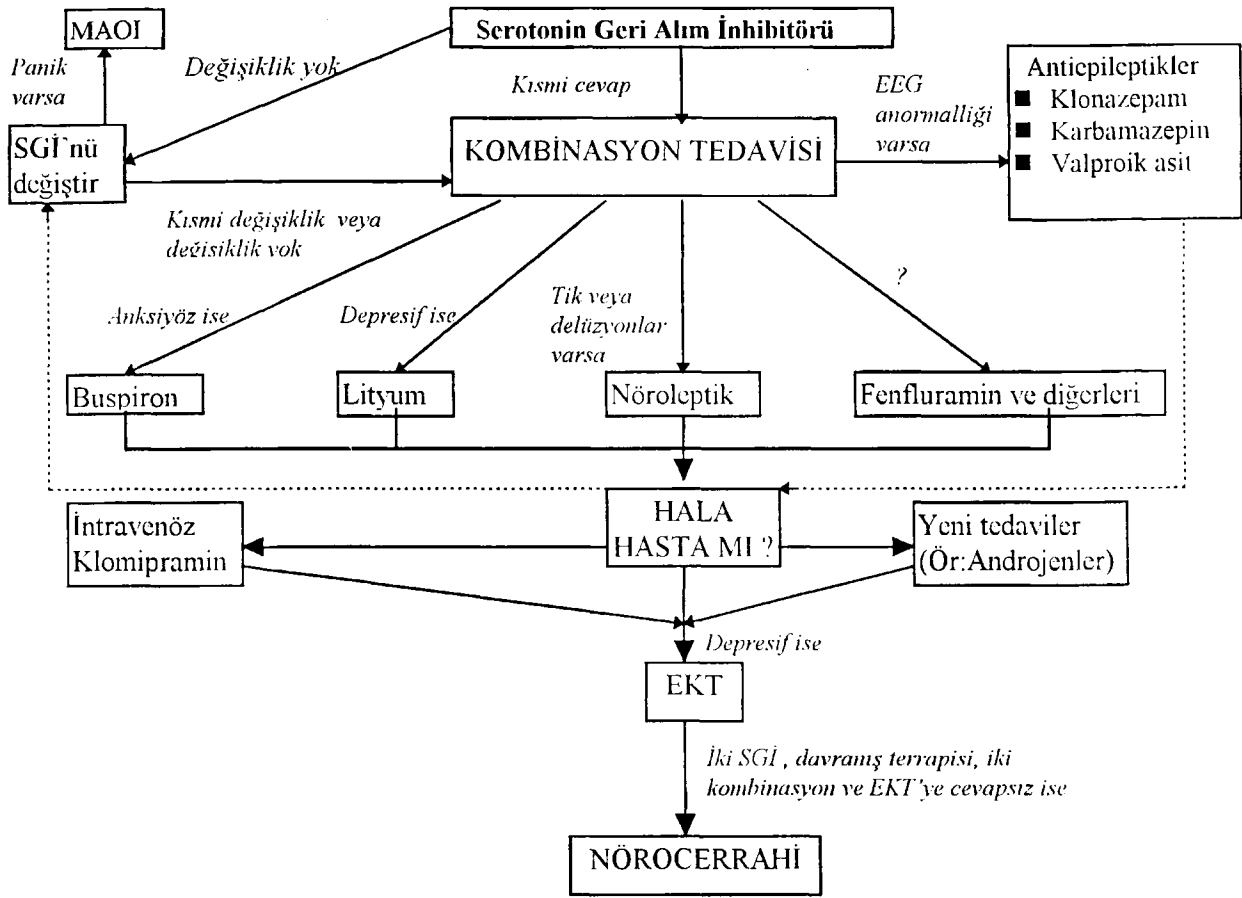
SGI'leri, TSA'lara göre daha az yan etkiye sahip aynı grup ilaçlar olarak görülmektedir (114). Ancak tek bir isim altında genellenmelerine rağmen bu ilaçlar serotoninin yanısıra değişen oranlarda asetilkolin, dopamin, noradrenalin, histamin reseptörlerini de etkilemektedirler (12,113). Ayrıca yarı ömürlerinin farklı sürelerde olması ve tek doz ile sürekli alımı arasında dahi yarı ömür farklılıklarının bulunması bu ilaçları bir diğerinden farklı kılmaktadır. Diğer taraftan SGI'leri karaciğerde metabolize olurken farklı sitokrom P (CYP) 450 enzimlerini kullanmaktadır (113).

SGI'lerden sitalopram CYP1A2 enzimini çok az , CYP2D6'ı çok hafif oranda etkiler. Fluoksetin ise kuvvetli bir şekilde CYP2D6'ı , orta düzeyde CYP2C19'u, hafif olarak CYP3A 3/4'ü , çok hafif CYP1A2'yi etkiler. Fluvoksamin ise temel olarak CYP1A2 ve CYP2C19'u , kısmen CYP2D6 ve orta düzeyde CYP3A 3/4'ü etkilemekte , Paroksetin kuvvetli oranda CYP2D6'ı, hafif olarak CYP1A2 ve CYP3A 3/4'ü , sertralin CYP2D6'ı orta düzeyde , CYP1A2'yi , CYP2C19'u , CYP2C9/10'u , CYP3A 3/4'ü, trazadon CYP2D6'ı etkilemektedir(113). Tüm bu ilaç özellikleri SGI'lerin ayrı ayrı yada kombine olarak OKB'taki kullanımında göz önünde bulunması gereken konular olarak görülmektedir.

OKB tedavisinde zaman zaman tercih edilen ve dirençli olgularda özellikle iv. yoldan önerilen klomipraminin SGI'lerle kombine kullanılmasının (115) CYP1A2'yi , CYP2C19'u , CYP2D6'ı , CYP3A 3/4'ü etkileyen klomipraminin diğer CYP enzimleri üzerinden metabolize olan SGI'lerle etkileşeceği göz önüne alınmalıdır. Örneğin; klomipramin ile temelde CYP2D6 üzerinden metabolize olan fluoksetin birlikte kullanıldığında, klomipramin kan düzeyinin arttığı bildirilmektedir. Bu kombinasyon örneğinde 20mg/gün kullanılan fluoksetin'in CYP2D6'nın % 85'ini inhibe ettiği bildirilmektedir (113). Kombinasyon sonucu klomipramin ve diğer TSA'ların kan düzeylerinin artması TSA'ların epilepsi eşliğini düşürmelerinden dolayı, SGI+TSA kombinasyonu epilepsi nöbetlerine yolaçabilir. Bu nedenlerle kombinasyon tedavisinde TSA dozunun düşük tutulması, mümkünse TSA kan düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir.

Klomipramin ve diğer TSA'ların, SGI'lerle yada nöroleptiklerle olan kombinasyonunda, TSA ve SGI'lerin kan düzeyi artarken, karbamazepinin ise karaciğer mikroenzimlerini endüklemesi sonucu ilaç kan düzeyini düşürdüğü belirtilmektedir(113).

Benzodiazepinler, TSA veya SGI kombinasyonunda, diazepamın CYP2C19'u, alprazolam, klonazepam, midazolam ve triazolamın CYP3A 3/4'ü etkileyerek her iki grup ilacın da kan benzodiazepin düzeylerinde artışa neden olduğu, TSA ya da SGI kesildiğinde aynı dozda benzodiazepin verilse bile benzodiazepin çekilme reaksiyonuna bağlı rebound anksiyete belirtilerinin görülebileceği bildirilmektedir (113).



ŞEKİL 1. OKB'un biyolojik tedavisi için önerilen algoritm. (Goodman et. al. (1993) : J. Clin. Psych. 54(6) (Suppl.)'den değiştirilerek alınmıştır.)

OKB'ta anksiyetenin periferik etkilerini ortadan kaldırmak için klinisyenlerin zaman zaman kullandıkları propranolol'un CYP1A2'i, CYP2C19'u, CYP2D6'ı etkilediği, bunun TSA veya SGİ kan düzeylerinde artışa neden olduğu konusu, kombine tedavilerde göz önünde tutulması gereken diğer önemli bir özelliktir (113)

Diğer yandan, OKB'ta TSA veya SGİ ya da benzodiazepinlerle birlikte kullanılacak, makrolid grubu antibiotiklerin ve rifampisin, steroid hormonların, kalsiyum kanal blokerlerinin, CYP3A 3/4'ü etkileyerek kan düzeylerinde artışa yol açarken; oral kontraseptifler ve karbamazepin kombinasyonunun, oral kontraseptiflerin kan düzeylerinde azalmaya neden olacağı, dolayısıyla istenmeyen gebeliklere yol açabileceğinin bilinmesi,

klirik takipte dikkat edilmesi gereken önemli özelliklerdendir (113).

Tedaviye dirençli OKB'ta tüm bu farmakolojik verilerin gözden geçirilmesi sonucu dirençli olgulara uygulanacak kombinasyon tedavilerinin, bilimsel veri tabanından yola çıkılarak uygulanması, tedaviye dirençlilikte araştırmalar sonucu klasikleşmiş kriterlerin kullanılması gerekmektedir.

Diğer önemli bir parametre ise kombinasyon tedavileri sırasında ilaç kan düzeylerinin mutlaka ölçülmesi ve komorbid organik ya da fonksiyonel hastalıkların tedavisi esnasında kullanılan farmakolojik ajanların etkileşimlerinin bilinmesi, şüphesiz ki tedavinin başarıya ulaşmasında en büyük etken olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Goodman WK, Christopher J., Mc Dougle CJ, Price LH :Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J. Clin. Psychiatry , 1993;54(6):16-25
2. Karno M.,Golding J.,Sorenson S.,Bumam A.:The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five u.s.communities.Arch. Gen. Psychiatry 1988 :49:1094-1099
3. Hollander E : Obsessif kompulsif bozuklukta eğitim ve gelişmeler kongresi-I:Özet kitabı,1995:13
4. Doğan O.,Gülmez H,Ketenöğlü C.,Kılıçkap Z.,Özbek H.,Akyüz G.:Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi , (Yay.Sor.O.Doğan)Dilek Matbaası , Sivas,1995
5. Goodman WK,McDougle CJ, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J. Clin Psychiatry 1992; 53 (4 suppl): 29-37
6. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al.: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y_BOCS),I: development, use and reliability. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 1006-1011
7. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al.: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y_BOCS),II: validity. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:1012-1016
8. Baer L, Jenike MA, Black DW , et al.: Effect of Axis II diagnoses on treatment outcome with clomipramine in 55 patients with obsessive compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1992; 49:862-866
9. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, et al.: Concomitant obsessive-compulsive disorder and schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry. 1986;143:530-532
10. Hollander E, Schiffman E, Cohen B, et al.: Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:27-32
11. Katz RJ, De Veaughniss J.: The antiobsessional effects of clomipramine do not require concomitant affective disorder. Psychiatry Res 1980; 31:121-129
12. Mavissakalian M, Turner SM, Michelson L, et al.: Tricyclic antidepressants in obsessive-compulsive disorder; antiobsessional or antidepressant agents? II. Am J Psychiatry 1985; 142:572-576
13. Vitiello B, Sprent S, Behar D.: Obsessive-Compulsive disorder in mentally retarded patients. J Nerv Ment Dis 1989; 177:232-236
14. Mc Nally RJ, Calamari JE : Obsessive-compulsive disorder in a mentally retarded woman. Br J Psychiatry 1989; 155:116-117
15. Fenton WS, McGlashan TH.: The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry 1986; 143; 437-441
16. Bark N, Lindenmayer J-P.Ineffectiveness of clomipramine for obsessive-compulsive symptoms in a patient with schizophrenia (letter). Am J Psychiatry 1992;149:136-137
17. McDougle CJ, Price LH, Volkmar FR, et al.: Clomipramine in autism : preliminary evidence of efficacy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31:746-750.
18. Gordon CT, Rapoport JL, Hamburger SD et al.: Differential response of seven subjects with autistic disorder to clomipramine and desipramine. Am J Psychiatry 1992; 149:363-366
19. Cook EH, Rowlett R, Jaselskis C, et al.: Fluoxetine of children and adults with autistic disorder and mental retardation . J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992;31:739-745
20. McDougle CJ, Price LH, Goodman WK.: Fluvoxamine treatment of coincident autistic disorder and obsessive compulsive disorder: a case report. J Autism Dev Disord. 1990; 20:537-543
21. Livigston-Van Noppen B, Rasmussen SA.: Eisen J, et al. Family function and treatment of obsessive-compulsive disorder.In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, eds. Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management. 2nd ed. Littleton, Mass:PSG Publishing; 1990:325-340
22. Mawson D, Marks IM, Ramm L.: Clomipramine for chronic obsessive compulsive rituals : two-year follow-up and further findings. Br J Psychiatry 1982; 140:11-18
23. Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, et al.: A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 1990; 5: 17-30
24. Goodman WK,McDougle CJ,Price LH, et al.: Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder ?. J Clin Psychiatry 1990;51 (8, suppl): 36-43
25. Wise SP , Rapoport JL.: Obsessive compulsive disorder: is it basal ganglia dysfunction? In: Rapoport JL. ed. Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1989:327-344.
26. Cummings JL, Cunningham K.: Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease. Biol Psychiatry 1992;31:263-270.
27. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, et al.: Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive - compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1986;43:1180-1182
28. Tamimi RR, Mavissakalian MR.: Are effective antiobsessional drugs interchangeable (letter)? Arch Gen Psychiatry 1991; 48:857-858
29. Pigott TA, Murphy DL.: In reply to "Are effective antiobsessional drugs interchangeable (letter)? Arch Gen Psychiatry 1991;48:858-859
30. Jenike MA, Surman OS, Cassem NH, et al.: Monoamine oxidase inhibitors in obsessive-compulsive disorder . J Clin Psychiatry 1983;144:131-132
31. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, et al.: Clomipramine versus phenelzine in obsessive disorder: a controlled clinical trial. Br J Psychiatry 1992; 161:665-670
32. Insel TR, Murphy DL, Cohen RM, et al.: Obsessive disorder: a double-blind trial of clomipramine and clorgyline. Arch Gen Psychiatry 1983;40:605-612
33. Greist JH.: An integrated approach to treatment of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992 53 (4 suppl):38-41
34. Marks IM, Stem RS, Mawson D et al.: Clomipramine and exposure for obsessive compulsive rituals. I. Br J Psychiatry 1980; 136:1-25
35. Rasmussen SA.: Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 1984;141:1283-1285
36. Hollander E, DeCaria CM, Schneier FR, et al.: Fenfluramine augmentation of serotonin reuptake blockade antiobsessional treatment. J Clin Psychiatry 1990; 51:119-123
37. Judd FK, Chua P, Lynch C, et al.: Fenfluramine augmentation of clomipramine treatment of obsessive compulsive disorder . Aust N Z J Psychiatry 1991;25:412-414
38. Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, et al.: A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid

- hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:242-248
39. McDougle CJ, Price LH, Goodman WK, et al.: A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:175-184
 40. Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, et al.: A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:11-18
 41. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al.: Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:647-649
 42. Mattes JA.: A pilot study of combined trazodone and tryptophan in obsessive - compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1986;1:170-173
 43. Marek GJ, McDougle CJ, Price LH, et al.: A comparison of trazodone and fluoxetine: implications for a serotonergic mechanism of antidepressant action. *Psychopharmacology* 1992;109:2-11
 44. Steiner W, Fontaine R.: Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and L-tryptophan: five case reports. *Biol Psychiatry* 1986;21:1067-171
 45. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al.: Association of the eosinophilia myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990; 322:869-873
 46. Kleven MS, Selden LS: d and dl-Fenfluramine cause long-lasting depletions of serotonin in rat *Brain Res* 1989;505:351-353
 47. Price LH, Ricaurte GA, Krystal JH, et al.: Neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) users: preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:20-22
 48. Clineschmidt BV, Zacchei AG, Totaro JA, et al.: Fenfluramine and brain serotonin. *Ann NY Acad Sci* 1978;304:222-241
 49. Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE.: Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment: an affective prescription for treatment-refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1335-1342
 50. Blier P, de Montigny C.: Lack of efficacy of lithium augmentation in obsessive-compulsive disorder: the perspective of different regional effects of lithium on serotonin release in the central nervous system. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:65-66
 51. Stern TA, Jenike MA.: Treatment of obsessive-compulsive disorder with lithium carbonate. *Psychosomatics* 1983;24:671-673
 52. Golden RN, Morris JE, Sack DA.: Combined lithium-tricyclic treatment of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1988;23:181-185
 53. Feder R. Lithium augmentation of clomipramine (letter). *J Clin Psychiatry* 1988; 49:458
 54. Eissenberg J, Asnis G.: Lithium as an adjunct treatment in obsessive-compulsive disorder (letter). *Am J Psychiatry* 1985;142:663
 55. Ruegg RG, Evans DL, Comer WS, et al.: Lithium plus fluoxetine treatment of obsessive compulsive disorder. In: *New Research Program and Abstracts of the 143rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association May, 1990; New York, NY. Abstract NR 92:81*
 56. Price LH, Charney DS, Heninger GR.: Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1986;143:1387-1392
 57. Markkovic PJ, Stagno SJ, Calabrese JR.: Buspirone augmentation of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:798-800
 58. Jenike MA, Bear L, Buttolh L.: Buspirone augmentation of fluoxetine in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52: 13-14
 59. Tanquary J, Masand P.: Paradoxical reaction buspirone augmentation of fluoxetine (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:377
 60. Grady TA, Pigott TA, L'heureux F. et al.: Seizure associated with fluoxetine and adjuvant buspirone therapy (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:70-71
 61. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS.: Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:420-430
 62. Wagner HR, Reches A, Yablonskaya E, et al.: Clonazepam-induced upregulation of serotonin-1 and serotonin-2 binding sites in rat frontal cortex. *Adv Neurol* 1986;43:645-651
 63. Pranzatelli MR.: Benzodiazepine-induced shaking behavior in the rat: structure-activity and relation to serotonin and benzodiazepine receptors. *Exp Neurol* 1989; 104:241-250
 64. Hwang EC, Van Woert MH.: Antimyoclonic action of clonazepam: the role of serotonin. *Eur J Pharmacol* 1979; 60:31-40
 65. Jenike MA.: Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. In: Jenike MJ, Bear L, Minichiello WE, eds. *Obsessive Compulsive Disorders: Theory and Management*. 2nd ed. Littleton, Mass: PSG Publishing: 1990:249-282
 66. Pigott TA, L'Heureux F, Rubenstein CS. et al.: A controlled trial of clonazepam augmentation in OCD patients treated with clomipramine or fluoxetine. In: *New Research Program and Abstract of the 145th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 4, 1992; Washington, DC, Abstract NR 144:82*
 67. Hewlett WA: Vinogradov S, Agras WS. Clonazepam treatment of obsessions and compulsions. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:158-161
 68. Bacher NM.: Clonazepam treatment of obsessive compulsive disorder (letter). *J Clin Psychiatry* 1990; 51:168-169
 69. Bodkin JA, White K.: Clonazepam in the treatment of obsessive compulsive disorder associated with panic disorder in one patient. *J Clin Psychiatry* 1989;50:265-266
 70. Jensen HH, Hutchings B, Poulsen JC.: Conditioned emotional responding under diazepam: a psychophysiological study of state-dependent learning. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;98:392-397
 71. Hareh H, Aizberg D, Munitz H.: Trazodone in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13:322-328
 72. Baxter LR Jr, Thompson JM, Schwartz JM, et al.: Trazodone treatment response in obsessive-compulsive disorder correlated with shifts in glucose metabolism in the caudate nuclei. *Psychopathology* 1987;20(1, suppl):114-122
 73. Kim SW. :Trazodone in the treatment of obsessive - compulsive disorder: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:278-279
 74. Lydiard RB.: Obsessive-compulsive disorder successfully treated with trazodone, *Psychosomatics* 1986;27:858-859
 75. Swerdlow NR, Andia AM.: Trazodone-fluoxetine combination for treatment of obsessive-compulsive disorder (letter). *Am J Psychiatry* 1989;146:1637
 76. Pigott TA, L'Heureux F, Rubenstein CS, et al.: A double-blind, placebo-controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12:156-162
 77. Simeon JG, Thatte S, Wiggins D.: Treatment of adolescent obsessive-compulsive disorder with a

- clomipramine-fluoxetine combination. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:285-290
78. Rosenstein DL, Takeshita J, Nelson JC.: Fluoxetine-induced elevation and prolongation of tricyclic levels in overdose (letter) . *Am J Psychiatry* 1991; 148:807
 79. Aurstin LS , Lydiard RB, Ballenger JC, et al.: Dopamine blocking activity of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1991;30:225-232
 80. Delgado PL, Goodman WK, Price LH, et al.: Fluvoxamine/pimozide treatment of concurrent Tourette's and obsessive compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1990;157:762-765
 81. Mc Dougle CJ, Goodman WK, Price LH, et al.: Neuroleptic addition in fluvoxamine refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:652-654
 82. Fallon BA, Campeas R, Schneier FR, et al.: Open trial of intravenous clomipramine in five treatment-refractory patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurosci* 1992;4:70-75
 83. Warneke LB.: Intravenous chlorimipramine therapy in obsessive -compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 1989;34:853-859
 84. Thakur AK, Remillard AJ, Meldrum LH, et al.: Intravenous clomipramine and obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 1991; 36:521-524
 85. Cohen DJ, Dettlor J, Young JG, et al.: Clonidine ameliorates Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1350-1357
 86. Hollander E, Fay M, Cohen B, et al.: Serotonergic and noradrenergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder, behavioral findings. *Am J Psychiatry* 1988;145:1015-1017
 87. Knesevich JW.: Successful treatment of obsessive-compulsive disorder with clonidine hydrochloride . *Am J Psychiatry* 1982;139:364-365
 88. Lipsedge MS, Prothero W.: Clonidine and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:965-966
 89. Hollander E, Fay M, Liebowitz MR.: Clonidine and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:388-389
 90. Joffe RT, Swinson RP.: Carbamazepine in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1987;22:1169-1171
 91. Jenike MA, Brotman AW.: The EEG in obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984;45:122-124
 92. Khanna S.: Carbamazepine in obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:478-481
 93. Mc Elroy SL, Keck PE Jr.: Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:16-24
 94. Joffe RT, Swinson RP.: Carbamazepine in obsessive compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* , 1987,22:1169-1171.
 95. Insel TR, Hamilton JA, Guttmacher LB , et al.: d- Amphetamine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology* 1983;80:231-235
 96. Joffe RT, Swinson RP, Levitt AJ.: Acute psychostimulant challenge in primary obsessive-compulsive disorder . *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:237-241
 97. Swinson RP, Joffe RT.: Biological challenges in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12:369-375
 98. Lemus CZ, Robinson DG, Kronig M, et al.: Behavioral responses to a dopaminergic challenge in obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 1991;5:369-373
 99. Borcharding BG, Keyser CS, Rapoport JL, et al.: Motor/vocal tics and compulsive behaviors on stimulant drugs: is there a common vulnerability? *Psychiatry Res* 1990;33:83-94
 100. Koizumi HM.: Obsessive-compulsive symptoms following stimulants. *Biol Psychiatry* 1985;20:1332-1333
 101. Frye PE, Arnold LE.: Persistent amphetamine-induced compulsive rituals: response to pyridoxine (B6). *Biol Psychiatry* 1981;16:583-587
 102. Baker RW, Chengappa KNR, Baird JW, et al. : Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1992;53:439-442
 103. Patil VJ.: Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine (letter). *Am J Psychiatry* 1992;149:272
 104. Insel TR.: Oxytocin-a neuropeptide for affiliation:evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:3-35
 105. Anseau M, Legros JJ, Mormont C, et al.: Intranasal oxytocin in obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1987;12:231-236
 106. Den Boer JA, Westenberg GM: Oxytocin in obsessive compulsive disorder. *Peptides* 1992; 13:1083-1085
 107. Cases M, Alvarez E, Duro P, et al.: Antiandrogenic treatment of obsessive-compulsive neurosis. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:221-222
 108. Feldman JD, Noshirvani H, Chu C.: Letter to the editor. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:(2):254
 109. American Psychiatric Association Task Force. Report No 14 on Electroconvulsive Therapy. Washington, DC: American Psychiatric Association:1978
 110. Mellman LA, Gorman JM.: Successful treatment of obsessive-compulsive disorder with ECT. *Am J Psychiatry* 1984;141:596-597
 111. Jenike MA, Baer L, Ballantine HT , et al.: Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: a long-term follow-up of 33 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:548-555
 112. Joffe RT, Swinson RP.: Total sleep deprivation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:483-487
 113. Yoney TH, Pigott TA, L'Heureux F, et al.: Seasonal variation in obsessive-compulsive disorder: preliminary experience with light treatment. *Am J Psychiatry* 1991;148:1727-1729
 114. Goodman WK, Price LH.: Rating scales for obsessive compulsive disorder. In: Jenike MJ, Baer I, Baer I, Minichiello WE, eds. *Obsessive Compulsive Disorders: Theory and Management* 2nd ed. Littleton, Mass: PSG Publishing; 1990:154-166
 115. Preskorn SH.: *Clinical Pharmacology of SSRI's*. First Edition. Professional communications Inc. 1996. Kansas.
 116. Çetin M.: Fluoksetinin obsesif kompulsif bozukluk ve panik bozuklukta etkinliği ve emniyeti: Bir açık çalışma. V. Anadolu psikiyatri günleri bildiri özet kitabı .İzmir , 1996,s:27
 117. Çetin M.: Fluoksetinin obsesif kompulsif bozuklukta etkinliği ve emniyeti: Bir açık çalışma. 1. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongresi. Bildiri özet kitabı. Bursa, 1996, s:40