

## SERTRALİN'İN OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUKTA ETKİNLİĞİ VE EMNİYETİ : BİR AÇIK ÇALIŞMA

Doç. Dr. Mesut ÇETİN, Doç. Dr. Ahmet ÖZÇUBUKÇUOĞLU,  
Dr. Cengiz BAŞOĞLU, Dr. H. İbrahim OĞUZER, Dr. Vedat YILMAZ\*

### ÖZET

Trisiklik antidepresan (TSA)' lardan özellikle klomipramin obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tedavisinde eskiden beri kullanılan bir ilaç iken; hastaların önemli bir kısmında tedaviyi kesmeyi gerektirecek boyutta yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca TSA grubu ilaçlar sedatif yan etkilerinden dolayı hastaların günlük aktivitelerini engellemektedir. Bunun dışında özellikle yaşlı, sistematik hastalığı (kardiyak yetmezlik ve iletim bozuklukları, prostat hipertrofisi, glokom, hipertansiyon, v. b.) olan hastalarda da TSA grubu ilaçların kullanımı kontrendikedir.

Bu gerekçelerle DSM-III-R tanı kriterlerine göre 40 tanısı alan hastaya, sertralin'in obsesif kompulsif bozukluktaki etkinliği ve emniyetini belirlemek amacıyla 50-200 mg/gün arasında değişen dozlarda (ortalama :150mg/gün  $\pm$  33mg/gün) sertralin verildi. Hastalara tedavi başlangıcında ve tedavi süresince 2., 3., 5., 7., 9. ve 13. haftalarda Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), 17-maddelik Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Skalası (Y-BOCS), Klinik Global İzlenim (CGI) ve Covi Skalası uygulandı ve bu skalalarla birlikte yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla da UKU Yan Etki Skalası kullanılarak değerlendirmeleri yapıldı. Hastalardan elde edilen verilerin istatistiksel olarak analizinde : HAM-A , HAM-D, Y-BOCS ve Covi Skalası ve CGI (hastalık şiddeti ve genel düzelme) puanlarında, tedavi öncesi puanlara göre tedavi sonrası puanlarında anlamlı olarak ( $P < 0.001$ ) düşme olduğu , CGI ( terapötik etki yönünden) "belirgin düzelme" gözlemlendi. Emniyet yönünden ise, özellikle tedavinin ilk haftalarında tedaviyi engellemeyecek düzeyde yan etkiler görüldü.

**Anahtar Kelimeler :** Sertralin, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 7: (1-4), (36-47), 1997.

### SUMMARY

#### Sertraline in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder

The purpose of this open study was to evaluate the safety and efficacy of sertraline, over a 13 week treatment period in the treatment of non-depressed adult out-patients ( $n = 40$ ) with obsessive-compulsive disorder (OCD) according to DSM-IV criteria. Sertraline were given to patients 50-200 mg (mean: 150  $\pm$  33 mg) daily doses. Before and in 2., 3., 5., 7., 9., and 13. weeks during the treatment period, Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), Hamilton Rating Scale of Depression (HAM-D), Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), Clinical Global Impression (CGI) UKU Side Effect Scale, and Clinical Global Impression (CGI) Scale were applied. Statistical analysis of the data at the end of the treatment period indicated significant decrease in HAM-A, HAM-D, Y-BOCS scores, and significant increase in CGI scores ( $P < 0.01$ ). Patients completing 13 weeks of sertraline treatment exhibited excellent toleration. Results support the safety, efficacy and tolerability of daily doses of 50-200 mg of sertraline in the treatment of patients with OCD.

**Key Words:** Sertraline, Obsessive Compulsive Disorder, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.

Bull. Clin. Psychopharmacol., 7: (1-4), (36-47), 1997.

\*GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği , Kadıköy - İSTANBUL

## GİRİŞ

OKB uzun yıllardanberi ilaçla tedavi edilmeye çalışılmakta ve bu alanda olumlu gelişmeler olmaktadır (1-126). OKB özellikle klomipraminin bulunmasından sonra daha ciddi bir şekilde olmak üzere farmakolojik yönden tedavi edilebilen bir ruhsal bozukluk iken klomipramin tedavisinin bir çok hastada yüksek dozlar gerektirmesinden dolayı sürdürülmesine olanak tanımayan yan etkiler ortaya çıkarması; ayrıca OKB etyolojisinde serotonerjik disfonksiyona ilişkin kuvvetli kanıtların bulunması ve bunun yanında serotonin geri alım inhibitörleri (SGI) 'nin bulunması ile klasikleşmiş klomipramine dayanan OKB 'un ilaçla tedavisinin yeniden revizyona tabi tutulması gerekli bir hale gelmiştir. OKB'ta yeni tedavi seçenekleri ve yeni bilgiler ortaya çıktıkça bu tedavi şemasının değiştirileceği ve geliştirileceği açıktır (80-126). Uzun süredir kullanılan ve artık klasikleşmiş olan trisiklik antidepresanlardan (TSA) olan klomipramin ve SGI'lerinden fluvoksamin, fluoksetin, sertralin, paroksetin, sitalopram, trazodon ile serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü venlafaksin de tek başına yada kombine olarak OKB'ta yararlı olabilmektedir(113,114,115). 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).

OKB nisbeten yaygın bir ruhsal bozukluktur. 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 tedavisinde ilaç tedavisinden başka veya kombine bir şekilde psikoterapiler denenmiştir.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 ve hem de kombine SGI+Davranış tedavisinin , yalnız SGI tedavisine üstünlüklerini göstermediği bildirilmektedir. Marks ve ark.ları OKB'lu 40 hastada 4 haftalık ilaç veya plasebo verip, arkasından bu tedavi devam ederken tüm hastalar için 3 haftalık davranış tedavisi uygulandığı , klomipramin ve davranış tedavisi kombinasyonunun etkinliğini inceledikleri çalışmada , geniş bir davranış tedavisi etkisi ve küçük bir additif ilaç etkisi bulduklarını vurgulamışlardır(34).Cottraux ve ark.ları kombine fluvoksamin ve davranış tedavisinin , tek başına fluvoksamine oranla sadece minimal anti-OK avantajı olduğunu saptamışlardır(23).

SGI'lerden sitälopram CYP1A2 enzimini çok az , CYP2D6'ı çok hafif oranda etkiler. Fluoksetin ise kuvvetli bir şekilde CYPD6'ı ,orta düzeyde CYP2C19'u, hafif olarak CYP3A 3/4'ü, çok hafif CYP1A2'i 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'i, CYP2C19'u, CYP2C9/10'u, CYP3A 3/4'ü, trazodon 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 ( 1,81,82,83,115 ) CYP1A2'i , 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 gerekmektedir (76,77,78).

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

Benzodiazepinler, TSA ya da SGI kombinasyonunda, diazepamın CYP2C19'u, alprozalom, klonazepam , midazolam ve triazolamin 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). OKB'ta anksiyetenin periferik etkilerini ortadan kaldırmak için klinisyenlerin zaman zaman kullandıkları propanololun CYP1A2'i , CYP2C19'u,

CYP2D6'ı etkilediği , bunun TSA ceya SGI kan düzeylerinde artışa neden olduğu konusu,kombine tedavilerde göz önünde tutulması gereken diğer önemli bir özelliktir(113)

Bu çalışmada major depresyonda TSA'lara en az eşdeğer etkinlikte olduğu çeşitli araştırmalarla kanıtlanmış olan sertralin'in OKB'da etkinliği ve emniyetinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

DSM-III-R tanı kriterlerine göre 40 obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan hastaya,sertralin'in obsesif kompulsif bozukluktaki etkinliği ve emniyetini belirlemek amacıyla 50-200 mg/gün arasında değişen dozlarda (ortalama 150mg/gün  $\pm$ 33mg/gün) sertralin verildi.

Hastalar tedavi öncesi ve sonrasında klinik olarak (sistemik muayene ve vücut ağırlıkları), kan (hemoglobin, hematokrit, lökosit) ve biyokimyasal parametreler (SGPT,SGOT,açlık kan şekeri,kreatinin) T<sub>3</sub>,T<sub>4</sub>,TSH değerlerine bakıldı.

*Hastalara tedavi başlangıcında sosyodemografik görüşme formu uygulandı ve tedavi süresince her ay Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), 17-maddelik Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Skalası (Y-BOCS), Klinik Global İzlenim (CGI) ve Covi Skalası uygulandı ve bu skalalarla birlikte yan etkilerin değerlendirilmesi de 2.,3.,5.,7.,9. ve 13. haftalarda tekrarlandı.*

### Tablo-I: Çalışmaya katılım ölçütleri.

- 1.18 ya°dan büyük olma,
- 2.Bilinçli muvafakat,
- 3.DSM-III-R OKB tanı ölçütlerine uymak,
4. Kadınlarda hamile ve emzikli olmamak,
- 5.EKT veya psikoterapi uygulanmamak,
- 6.İki hafta öncesinden TSA'ları kesmek,
- 7.İki hafta öncesinden MAOI, lityum rezepin,alfa metil dopa kullanmamak,
8. Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu veya çalışmayı engelleyici hastalık olmamak.
- 9.Serotonerjik başka ilan (örng:migren için pizotifen, şişmanlık için fenfluramin veya deksfenfluramin) almamak,
- 10.SSS'a depresan etkili antihistaminik veya antikonvülsan almamak,
- 11.Demans,Epilepsi veya organik beyin hastalığı olmamak,
- 12.Anamnezinde izofreni veya psikotik bozukluk olmamak,
- 13.Anamnezde anoreksiya nervosa,bulimiya nervosa veya pürgatif kötüye kullanımı olmamak,
- 14.Şiddetli allerji veya multipl advers ilaç reaksiyonu olmamak,
- 15.Süpervizyonu gerektirir intihar riski olmamak,
- 16.Anamnezinde son altı ayda alkolizm veya madde kötüye kullanımı olmamak,
- 17.Çalışmayı etkileyecek veya risk oluşturacak patolojisi olmamak,
- 18.Hastada bilinçli muvafakat vermesini engelleyici veya geçersiz kılıcı veya protokol gereklerine uyum göstermeyi kısıtlayan alkolizm,ilaç bağımlılığı ,psikoz,kötü motivasyon,debilite,demans v.b. olmamak,
- 19.Bir ay önceden bu yana başka deneysel ilaç çalışmasına katılmamış olmak,
- 20.Çalışma sırasında veya çalışmadan bir ay sonra kan bağıışı yapma niyetinde olmamak,

## SONUÇLAR

Olguların klinik özellikleri Tablo-II'dedir.

Tablo - II: Olguların Klinik Özellikleri

	OKB
Olgu sayısı Cinsiyet. Erkek/Kadın	40 (20/20)
Yaş/ yıl (ortalama , $\pm$ SD)	34 $\pm$ 15
Başlangıç yaşı (yıl) (ortalama , $\pm$ SD)	22 $\pm$ 15
Hastalık süresi (yıl), (ortalama. $\pm$ SD)	8 $\pm$ 12
Berberinde major depresyon	22
Hayat boyu major depresyon	30

Olguların Tedavi Öncesi (T.Ö) ve Tedavi Sonrası (T.S) HAM-A, HAM-D, Y-BOCS, CGI ve Covi Skalası Puanlarının Karşılaştırılması Tablo-III'tedir.

**Tablo - III: Olguların Tedavi Öncesi (T.Ö) ve Tedavi Sonrası (T.S) HAM-A, HAM-D, Y-BOCS, CGI ve Covi Skalası Puanlarının Karşılaştırılması.**

	T.Ö.	T.S.
HAM-A ortalama SD	32.2 ± 4.5	9.7 ± 7.5*
HAM-D ortalama; SD; ranj	16.8 ± 13 (11-39)	5.8 ± 13* (0-13)
Y-BOCS ortalama; SD; ranj	23.8 ± 6.9 (11-38)	10.3 ± 7.3* (0 - 30)
CGI Hastalığın şiddeti	4.8 ± 5.9	1.2 ± 6.7*
Covi Skalası	4.6 ± 6.2	1.2 ± 7.3*

\* P<0.001

Obsesif kompulsif bozukluk tanısı konmuş hastalardan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde: HAM-A , HAM-D, Y-BOCS ve Covi Skalası ve CGI (hastalık şiddeti ve genel düzelme) puanlarında tedavi öncesi puanlara göre tedavi sonrası anlamlı olarak (P<0.001) düşme olduğu , CGI terapötik etki yönünden "belirgin düzelme" gözlemlendiği, yani sertralin'in obsesif

kompulsif bozukluğun tedavisinde etkili olduğu bulundu.

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği kullanarak yapılan değerlendirmelerde, özellikle tedavinin ilk haftalarında tedaviyi engellemeyecek düzeyde (%18) baş ağrısı, (%13) bulantı, (%9) uykusuzluk, (%9) huzursuzluk, (%9) sersemlik ve (%9) yumuşak dışkı gibi yan etkilerin ortaya çıktığı görüldü. (Tablo-IV).

**Tablo-IV: UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği Kullanarak Yapılan Değerlendirmelerde Olgularda Tedavi süresince Görülen Sertralin'e Bağlı Yan Etkiler(n=40).**

	n	%
Baş ağrısı	7	18
Bulantı	5	13
Uykusuzluk	3	9
Huzursuzluk	3	9
Sersemlik	3	9
Yumuşak Dışkılama	3	9

## TARTIŞMA

Sertralin OKB'daki etkisi ile ilgili plasebo kontrolü çalışmalarda plaseboya üstün olduğu bulunmuştur (3,79,80,116-124). Ayrıca trisiklik antidepresanlardan klomipramin'e (11) eşdeğer olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamız açık ve kontrolsüz bir çalışma idi. Sertralinin OKB'da etkinliği HAM-A , HAM-D, Y-BOCS ve Covi Skalası ve CGI (hastalık şiddeti ve

genel düzelme) puanlarında tedavi öncesi puanlara göre tedavi sonrası ile test edildi ve bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görüldü (116-124). Sertralinin genelde emniyetli bir ilaç olduğu da bildirilmiştir. Yan etkiler yönünden özellikle ilk haftalarda bulantı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, uykusuzluk ,huzursuzluk gibi belirtilerin görülmesi ve

bunların çoğu zaman tedaviyi kestirecek şiddette olmaması ve ilk iki haftayla sınırlı olmaları literatürle uyumludur(116-1259). Sertralinin hastalarımızın vücut ağırlığında değiştirmedığı gözlenmiştir.Bu bulgu da literatürle uyumludur (116-125).

Hastalarımızın kardiyovasküler parametrelerden nabız ve arteriyel kan basıncını fazla etkilenmemesi bulgumuz, sertralinin kardiyovasküler yan etkilerinin plasebodan farklı olmadığına ilişkin literatür veriler ile koreedir (116-125).

Sertralinle sadece karaciğer fonksiyon testlerinden SGOT,SGPT'in tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hafif ve normal sınırları aşmayacak şekilde yükselmiş olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu da literatürle uyumludur (116-125).

Sonuç olarak sertralin'in OKB tedavisinde etkin ve yan etkiler yönünden emniyetli bir ilaç olduğu kanısına varılmıştır.

## 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. Westenberg HGM, Den Boer JA. The neuropharmacology of anxiety: A review on the role of serotonin. In: Den Boer JA, Sitsen JMA (Eds.). Handbook of Depression and Anxiety, A Biological Approach. Marcel Dekker, New York, 405-446, 1994.
4. Doğan O.,Gülmez H,Ketenöglu 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 Veaugh-Geiss 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, Spreat 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, Rrowlett 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 Tourtte'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;44:131-132
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 clogyline. 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, Lynrch 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. Kieven MS, Seiden 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. Haresh 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. Schatzberg, A.F.: Fluoxetine in the treatment of comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry*, 13:2-12, 1995.
80. Doogan PP and Gunn KP in : Antidepressants 30 years on. Eds: Leonard B and Spencer P: Neuroscience Publishers London,, PP: 372-382, 1990.
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. Borchering BG, Keysor 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.: Oxtocin-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 2<sup>nd</sup> 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
118. Montgomery SA, Doogan DP and Burnside R: The influence of Different Relapse Criteria on the Assessment of Long-term Efficacy of Sertraline. *International Clinical Psychopharmacology* 6 (Supp.2):37-44, 1991.
119. Reimherr FW, Beyerley WF, Ward F et al: Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, for the treatment of outpatients with major depressive disorder. *Psychopharmacology Bulletin* 24: 200-205, 1988.
120. Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK et al: Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 51 (Supp.B): 18-27, 1990.
121. Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J et al: Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 51 (supp.B):28-33, 1990.
122. Koe BK. Preclinical pharmacology of sertraline: a potent and specific inhibitor of serotonin reuptake. *Journal of Clinical Psychiatry* 51 (Supp.B): 13-17, 1990.
123. Murdoch D and McTavish D: Sertraline: A review its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs* 44 (4) 604-624, 1992.
124. Mattila MJ, Saaridhe-kere-U, Mattila M: A cute effects of sertraline, amitriptyline, and placebo on psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age. *Journal of Clinical Psychiatry* 49 (Suppl.) 52-58, 1988.
125. Fisch C and Knoebel SB: Electrocardiographic Findings in Sertraline Depression Trials. *Drug Invest* 4(4).
126. Doogan DP, Caillard V: Sertraline in the Prevention of Depression. *British Journal of Psychiatry* 160, 217-222, 1992.