

Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Obsesif Kompulsif Spektrum Bozukluklarında Tedavi: Fluvoksamin'in Yeri

Nesrin Dilbaz¹, Oğuz Karamustafalıoğlu²

ÖZET:

Obsesif kompulsif bozukluk ve obsesif kompulsif spektrum bozukluklarında tedavi: Fluvoksamin'in yeri

Obsesif kompulsif bozukluk sık görülen ve kişide yeti kaybına yol açan bir hastalıktır. OKB belirtileri kişinin işlevselliğini engelleyecek düzeye geldiğinde tedavi edilmelidir. Serotonin geri alım inhibitörleri başta olmak üzere ilaç tedavisi ve bilişsel davranışçı tedavi OKB tedavisinde güvenilir ve etkili birinci basamak tedavisi olarak önerilmektedir.

Fluvoksamin obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde serotonin geri alım inhibitörleri arasında en çok veri tabanı olanıdır. Serotonin geri alım inhibitörleri obsesif kompulsif bozukluk birinci aşama tedavisinde yer alırlar. Çoğu obsesif kompulsif spektrum bozuklukları tedavisinde de etkinlikleri bilinmektedir. Fluvoksamin'in hem obsesif kompulsif bozukluk ve hem de obsesif spektrum bozukluklarında etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir.

Bu yazıda OKB hastasına yaklaşım, doğru tanı koyma ve tedavi ilkele-ri ile fluvoksamin'in OKB ve Obsesif spektrum bozuklukları tedavisinde ki rolü gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Fluvoksamin, serotonin geri alım inhibitörleri, obsesif kompulsif bozukluk, obsesif kompulsif spektrum bozuklukları

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:208-221

ABSTRACT:

Treatment of obsessive compulsive-disorder and obsessive compulsive spectrum disorder: fluvoxamine

Obsessive-compulsive disorder is common debilitating psychiatric disorder. OCD should be treated when symptoms interfere with functioning. Pharmacotherapy mainly serotonin reuptake inhibitors and cognitive behavioral psychotherapy are recommended as safe and effective first-line treatments in OCD: Fluvoxamine is the serotonin reuptake inhibitor with the largest database in the treatment of obsessive compulsive disorder. Serotonin reuptake inhibitors are the first line treatment in obsessive compulsive disorder. Their efficacy is well known in most of the obsessive compulsive spectrum disorders. Fluvoxamine's efficacy has shown in the treatment of both obsessive compulsive disorder and obsessive compulsive spectrum disorders in many studies.

In this article psychiatric management, assessment and treatment of OCD and the role of fluvoxamine on the treatment of OCD and Obsessive Compulsive spectrum disorders was reviewed.

Key words: Fluvoxamine, serotonin reuptake inhibitors, obsessive compulsive disorder, obsessive compulsive spectrum disorders

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:208-221

GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) klinik olarak iniş çıkışlar gösteren kronik bir hastalıktır. OKB belirtilerinin şiddeti işlevselliği belirgin ölçüde bozacak ve kişide zorluk yaratacak düzeye ulaştığında tedavi edilmesi gerekir. Tedavi sırasında hastalığın şiddeti ile hastanın gereksinimleri, istekleri ve kapasiteleri çerçevesinde bir dizi terapötik girişimler uygulanmaktadır. Güçlü bir terapötik işbirliği oluşturmak tedavinin daha etkili olmasını sağlayacaktır. Her hastaya uygun bir program hazırlanması ve işbirliği açısından hastaya zaman ayırılarak tedavi kararları ve uygulanması konusunda birçok kez bilgilendirme yapılmalıdır.

TANI

OKB tanısı obsesyon ve/veya kompulsiyonların varlığına, kişide belirgin bir zorlanma oluşturmaya, zaman harcamasına yol açmasına (günde 1 saatten fazla) veya kişinin rutin sosyal ve/veya iş hayatına engel olmasına bağlı olarak konulur. OKB olan birçok hastanın hastalığına yönelik içgörüsü iyi düzeyde olup obsesyon ve kompulsiyonlarının anlamsız ve aşırı olduğunu bilirler. Bazan da hasta obsesyonlarının anlamsız olduğunu farkındadır ama kompulsiyonları sırasında o kadar yoğun anksiyete yaşarlar ki bu sırada iç görüşleri çok azdır. Hastalarda, iç görüşü azlığı olup olmadığının saptanması önemlidir; çünkü bazan iç görüşü az

¹Doç. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Psikiyatri Klinik Şefi, Ankara-Türkiye
²Doç. Dr., Şişli Etilal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. Nesrin Dilbaz, Tunali Hilmi Caddesi
No:70/27, Kavaklıdere, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-466-0700

Elektronik posta adresi / E-mail address:
dilbaz@superonline.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
14 Ağustos 2008 / 14 August, 2008

olan hastalara yanırlıklıla psikotik tanısı konularak antipsikotik tedavi uygulanabilir.

Obsesyonlar, istem dışı gelen, zorlayıcı ve saçma hissedilen ısrarlı düşünceler, dürtüler ya da düşlemlerdir. Kişi bu düşüncelere önem vermemeye ya da bastırmaya ya da birtakım başka düşünce ya da davranışlarla etkisiz bırakmaya çalışır. Kişi obsesyonların kendi zihninin ürünü olduğunu bilir. Kompulsiyonlar ise, bir obsesyona yanıt olarak, belirli kurallara göre ya da kalıba göre yapılan amaçlı ve yineleyici davranışlardır. Bu davranışlar obsesyonun neden olduğu sıkıntıyı azaltmak için yapılır, kişi davranışlarının aşırı ve mantıksız olduğunu bilir. Rahatsızlık veren düşünce ya da dürtüleri etkisizleştirmek, önlemek için zihinde kurulan düşünceler mental kompulsiyonlar olarak değerlendirilir. DSM-IV-TR tanı sisteminde obsesif kompulsif bozukluğun başlıca özelliği, zamanın boşa harcanmasına yol açan (günde bir saatten fazla), belirgin sıkıntıya neden olan ve işlevsellikte önemli ölçüde bozulmaya neden olan obsesyon ve kompulsiyonların olmasıdır (1).

DSM-IV-TR'e göre OKB tanı ölçütleri

A. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar vardır:

Obsesyonlar aşağıdakilerden (1),(2),(3) ve (4) ile tanımlanır:

- (1) bu bozukluk sırasında kimi zaman istenmeden gelen ve uygunsuz olarak yaşanan ve belirgin anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da düşlemler.
- (2) düşünceler, dürtüler ya da düşlemler sadece gerçek yaşam sorunları hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir.
- (3) kişi, bu düşünceleri, dürtüleri düşlemlerine önem vermemeye ya da bunları baskılamaya çalışır ya da başka bir düşünce ya da eylemle bunları etkisizleştirmeye çalışır.
- (4) kişi, obsesyonel düşüncelerini, dürtülerini ya da düşlemlerini kendi zihninin bir ürünü olarak görür (düşünce sokulmasında olduğu gibi değildir).

kompulsiyonlar aşağıdakilerden (1) ve (2) ile tanımlanır.

- (1) kişinin, obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallarına göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (örn.el yıkama, düzene koyma kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örn. dua,etme, sayı sayma, bir-

takım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma).

- (2) davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurtulmaya ya da korku yaratan olay ya da durumdan korunmaya yöneliktir; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler ya etkisizleştirmesi ya da korunulması tasarlanan şeylerle gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça çok aşırı bir düzeydedir.

B. Bu bozukluğun gidişi sırasında bir zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder. Not: Bu çocuklar için geçerli değildir.

C. Obsesyon ya da kompulsiyonlar belirgin bir sıkıntıya neden olur, zamanın boşa harcanmasına yol açar (günde bir saatten daha uzun zaman alırlar) ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini ya da toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini önemli ölçüde bozar.

D. Başka bir Eksen I bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örn. bir yeme bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; vücut dismorfik bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir madde kullanım bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma; hipokondriazisin olması durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma; bir parafilinin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma ya da major depresif bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geviş getirircesine düşünme).

E. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç ya da tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkileri bağlı değildir.

Varsa Belirtiniz:

İçgörüsü Az Olan:

O sıradaki epizodda çoğu zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul etmiyorsa.

HASTANIN BELİRTİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastanın DSM-IV-TR'a göre tanısının konulmasının yanı sıra OKB'da görülen obsesyonların, kompulsiyonların ve ritüellerin depresif ruminasyonlardan, yaygın kaygı bozukluğunun endişe ve kaygılarından, travma

sonrası stres bozukluğunun zorlayıcı düşüncelerinden ve imgelerinden ve şizofrenik ve manik sanrılardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Psikiyatrist, başlangıçta OKB ve eş hastalıkların belirtilerinin şiddetini ve hastanın işlevselliği üzerine olan etkisini değerlendirmelidir. 10 maddelik Yale-Brown obsesif kompulsif ölçeği (Y-BOCS) bu amaçla en yaygın kullanılan ölçektir. Klinisyen tarafından uygulanan yarı yapılandırılmış bu ölçekte klinisyenin değerlendirmeleri hasta ve güvenilir yakınlarından alınan bilgilere dayanmaktadır. Belirti tarama listesi ile bir çok sayıda obsesyon ve kompulsiyonlar taranarak klinisyenin hedef bir belirti kümesi oluşturmaya olanak sağlar. Obsesyon ve kompulsiyonların şiddeti harcanan zaman, engelleme, distres, direnç ve kontrol olmak üzere 5 boyutlu değerlendirilir. En yüksek toplam puan 40 olup 16 ve üzerinde puan alanlar klinik olarak OKB kabul edilirler. Kontrollü klinik çalışmalarda ise puanın %35 azalması anlamlı klinik yanıt olarak kabul edilir (2,3).

Eğer ölçek kullanılmıyorsa hastanın günlük olarak obsesyon ve kompulsiyonları için kaç saat harcadığını ve obsesyonlardan kaçınmak veya davranışlara direnç göstermek için ne ölçüde çaba sarfettiği kayıt edilmelidir. Hastalar ayrıca mutlaka depresyon, bipolar bozukluk, diğer kaygı bozuklukları, OKB spektrum bozuklukları gibi hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir. Özellikle hastada geçmişte veya halen depresyon olduğuna dair kanıt varsa mutlaka intihar düşüncesi ve davranışı da sorgulanmalıdır.

Hastanın belirtilerinin gidişi, tedavi öyküsü, hastane yatışları ve uygulanan ilaç tedavilerinin yeterliliği, dozu, süresi, yanıtı ve yan etkileri, uygulanan psikoterapilerin doğası ve yanıtı sorgulanmalı ve kayıt edilmelidir. Psikiyatrist hastanın gelişimsel, psikososyal ve sosyokültürel öyküsünü, destek sistemlerini, psikososyal stres etmenlerini, eğitim ve iş öyküsünü, aile ve sosyal ilişkilerini de değerlendirmelidir. Tüm bunlara ek olarak hastalığın akademik ve iş başarısı ile aile, sosyal ve karışık cins ile ilişkilerini nasıl etkilediği de araştırılmalıdır.

AYIRICI TANI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ne göre OKB tüm tıbbi hastalıklar içinde en fazla yeti yitimi kaybı yapan ilk 10 hastalık arasındadır (4) Yaşam boyu prevalansı %2-3 arasındadır (5,6). Epidemiyolojik çalışmalarda bu kadar

yüksek yüzdeler elde edilmesi sonucunda OKB 'gizli endemik' olarak adlandırılmıştır (7). OKB belirgin düzeyde yeti kaybına, yaşam kalitesinde azalmaya ve aile yükünün artmasına yol açan bir hastalıktır (8,9). OKB diğer hastalıklarla olan fenomenolojik benzerlikleri nedeniyle bazan tanı koymakta güçlük çekilen bir hastalıktır. Depresyon, kaygı bozuklukları, tik bozuklukları, hipokondriasis, beden algı bozukluğu (BAB) ve yeme bozuklukları ile eş hastalanma oranları yüksektir (10-16).

Yaygın kaygı bozukluğunda (YKB) kaygı ve endişeler genellikle gerçek yaşam koşulları ile ilgil olup; aşırı derecede olmalarına karşın ego-distonik değildirler. YKB'da kaygılar OKB'dekinin tersine kompulsiyonlarla ilişkili değildirler. Fobilerde ise korkular genellikle sınırlı olup belirgin tetikleyicilerle ilişkilidir ve kompulsif davranışlar eşlik etmez. OKB hastaları da panik ataklar yaşasa bile bu panik ataklar panik bozuklukta ki gibi spontan gelişmezler; obsesyonlara yanıt olarak oluşurlar. Olumsuz yaşam olayları ile ilgili tekrarlayıcı ruminasyonlar ve değersizlik duygularına depresyonda rastlanmaktadır ama bunlar ego-distonik değildirler (12,13).

OKB'de görülen hastalık obsesyonlarını hipokondriasisden ayırt etmek çok kolay değildir. Hipokondriasisde hastalık korkusu somatik duyuların yanlış değerlendirilmesi sonucu meydana gelir ve içgörü kötüdür. Belirgin kompulsiyonların varlığı her ne kadar OKB lehine değerlendirilse de hipokondriasisin tekrarlayıcı davranışlarında OKB'nin kompulsiyonlarını taklit ettiği akılda tutulmalıdır (10). BAB'da imgelenin veya var olan çok küçük bir bozukluk ile aşırı uğraş ana belirti olup obsesyonun aşırı uğraşı ile çok benzerlik gösterir ve BAB'da OKB'ye kıyasla içgörü çok sıklıkla azalmıştır (11).

Tik bozukluklarını obsesyonlardan sonra gelmemesi nedeniyle kompulsiyonlardan ayırt etmek çok kolay olmakla birlikte bazen kompleks motor tikleri kompulsiyonlardan ayırt etmek güç olabilir. Kompleks motor tiklerde fiziksel, kompulsiyonlarda ise ruhsal ve zihinsel bir ısrarcılık mevcuttur. Dürtü kontrol bozuklukları (DKB) adı verilen trikotilomani, kleptomani ve patolojik kumarda da kompulsif bir yan olmakla birlikte OKB'de ki kompulsiyonlar DKB'larındakinden farklı olarak yüceltici yönleri yoktur.

TEDAVİNİN AMAÇLARI

Esas amaç klinik iyileşme ve tam remisyon olmak-

la birlikte bu amaca ulaşılsa bile geç sonuç alınmaktadır. Bu nedenle tedavinin amaçları:

- Belirtilerin şiddet ve sıklığını azaltmak
- Hastanın işlevselliğini düzeltmek
- Hastaya yaşam kalitesini artırmak konusunda yardımcı olmak
- OKB tarafından ortaya çıkan korkutucu bilişlere karşın hastanın tedavi ve bakım konusunda işbirliği yapabilmesini sağlayıcı becerilerini artırmak
- Tedavinin yan etkilerini en azda tutmak
- Hastaya stresörlere karşı baş etme stratejileri geliştirmesinde yardımcı olmak
- Hasta ve ailesini hastalık ve tedavisi konusunda bilgilendirmek

Tedaviye uyumu artırmak konusunda psikiyatristin hastalık, hasta, hekim, hasta-hekim ilişkisi, tedavi ve sosyal ortam ile ilişkili etmenleri de dikkate alması gerekmektedir. Hastanın tedaviye katılım konusunda yeterli motivasyonu yoksa değişime hazır olmasını artırmada yararlı olabilecek motivasyonel görüşme teknikleri veya psikososyal girişimler kullanılmalıdır.

TEDAVİ MODELİNİN SEÇİMİ

Tedavi yaklaşımını seçmek için klinisyen hastanın motivasyonunu, ilaç tedavisi veya psikoterapiye uyum becerilerini göz önüne alması gereklidir. Bilişsel davranışçı tedavi (BDT) ve serotonin geri alım engelleyicileri (SSRI) en etkili ve güvenilir tedavi yöntemleridir. BDT veya ilaç tedavisi veya her ikisinin birlikte kullanılmasına karar vermek için göz önüne alınması gereken etmenler:

- Hastanın belirtilerinin doğası ve şiddeti
- Eş tanısı olan psikiyatrik veya tıbbi hastalık hastalık varsa doğası ve tedavileri
- BDT'nin ulaşılabilirliği
- Hastanın geçmiş tedavi öyküsü
- Halen kullandığı ilaçlar
- Hastanın tercihleri

Deprese, kaygılı veya ağır hasta olmayan, tedavi modeli ile uyum sağlayabilecek veya ilaç almayı istemeyip BDT'nin gereksinimlerini yerine getirmeye istekli hastalara maruz kalma ve yanıtı önlemeyi içeren BDT tek başına uygulanabilir. BDT'ye koopere olamayacak, daha önce belirli bir ilaca çok iyi yanıt veren veya tek

başına ilaç kullanmayı yeğleyen hastalara da tek başına ilaç tedavisi uygulaması tercih edilebilir. Monoterapiye yanıt vermeyen, SSRI'ların etkin olduğu eş tanılı psikiyatrik hastalıkları olan ilaç tedavisi süresini sınırlı tutmak isteyen hastalara ile kombine tedavi uygulanmalıdır. Kontrolsüz takip çalışmaları ilaç tedavisi kesildiğinde BDT'nin relapsı geciktirdiğini göstermektedir. İlaç tedavisi belirtilerin şiddetini azaltarak hastanın BDT'ye girmesini kolaylaştıracığı için ağır OKB hastalarında ilaç tedavisi ya tek başına ya da BDT ile birlikte uygulanmalıdır.

Başlangıç tedavi stratejisini belirlemek (17):

Klinisyen tedavi yaklaşımına karar verirken hastanın motivasyonunu, ilaç ve psikoterapiye uyumunu gözönüne almalıdır. BDT, SSRI'lar ve kombine tedavi ilk adım tedavi için güvenilir ve etkili tedavi seçenekleridir. Hastanın belirtilerinin doğasına, şiddetine, komorbid psikiyatrik ve tıbbi hastalıkların varlığına ve bunların kullanılan seçeneklere, BDT'nin erişilebilirliğine, hastanın geçmişteki tedavi öyküsüne, halen aldığı ilaçlara ve tercihlerine göre hangi tedavi seçeneğinin uygulanacağı kararı verilmelidir. Depresif ve anksiyetesi yoğun olmayan, hastalığının şiddeti BDT'nin uygulanmasına engel olacak düzeyde olmayan, ilaç tedavisi istemeyen hastalara ilk tedavi seçeneği olarak Maruz bırakma ve yanıt önlemeyi içeren BDT uygulanmalıdır. BDT uygulamayacak, daha önce bir ilaca çok iyi yanıt veren ve ilaç tedavisi tercih eden hastalara ise ilk seçenek olarak tek başına ilaç tedavisi önerilebilir. Monoterapiye yanıt vermeyen, SSRI'ların etkili olabileceği komorbid psikiyatrik hastalıkları olanlarda, SSRI tedavisinin kesildiği durumlarda BDT'nin relapsı geciktirdiği veya önlediği göz önüne alındığında SSRI tedavisinin süresini daha sınırlı tutmayı isteyen hastalara kombine tedavi uygulanmalıdır. Hastalığı şiddetli düzeyde olan hastalara ise ilaçların belirtilerin şiddetini azaltarak BDT'ye uyumu artırması nedeniyle başlangıçta kombine tedavi veya tek başına SSRI tedavisi başlanmalıdır.

Uzmanlara yönelik yapılan bir konsensus çalışmasına göre oluşturulan kılavuzda tedavinin hastanın yaşına ve şiddetine göre belirlemek gerektiği bildirilmiştir (17). Hastalığın şiddeti ve hastanın yaşı göz önüne alındığında uzmanların çoğu tedaviye başlangıçta ya tek başına BDT ya da BDT ve ilaç tedavisi (BDT+SSRI) ile baş-

lamayı tercih etmektedir. İlaç tedavisinin eklenmesine hastalığın şiddeti veya hastanın yaşına göre karar verilmektedir. Hafif düzeyde olan hastalara BDT tek başına bir seçenek olabilmektedir. Hastalığın şiddeti arttıkça uzmanlar başlangıç tedavisi olarak BDT'ye ilaç tedavisini eklemeyi veya tek başına ilaç tedavisini kullanmayı yeğlemektedirler. Genç hastalarda ise ilaç tedavisi yerine tek başına BDT yeğlenmektedir.

Bu kılavuzda sözü edilen:

Hafif düzeyde OKB: YBOCS ölçeğinden 10-17 puan alan hastada distres oluşturan ama belirgin işlev kaybına sebep olmayan ve genellikle gün içinde başkalarından yardım alması gerekmeyen.

Orta düzeyde OKB: YBOCS ölçeğinden 18-20 puan alan ve hem distrese hem de işlev kaybına neden olan

Şiddetli OKB: YBOCS ölçeğinde 30 ve üzerinde puan alan ve belirgin işlev kaybı ve başkalarından anlamlı yardım alması gerektiren

SSRI: Klomipramin, fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin ve sertralin

SSRI'lar arasında seçim yapılırken güvenilirlikleri, hastada oluşturabilecekleri yan etkileri, geçmişteki tedavi öyküsü ve var olan tıbbi hastalıkları ve bu hastalıklar için kullanılan ilaçlar göz önüne alınmalıdır (24). Klomipramin sedasyon, antikolinerjik yan etkiler ve yüksek dozlarda nöbet eşiğini düşürmesi nedeniyle ilk seçenek olarak tercih edilmemektedir. Buna göre daha iyi tolere edilebilen ve etkili olduğu gösterilen diğer SSRI'lar ilk seçenek ilaçlardır. Tüm SSRI'ların etkisi birbirine benzemesi nedeniyle genellikle tercih ilaçların yan etkilerine ve hastada ver olan komorbid durumlara göre yapılmalıdır (25-31). Örneğin fluoksetinin ajitasyon ve insomni, paroksetinin antikolinerjik yan etki, sertralinin gastrointestinal yan etkileri ilaç tercihinde göz önüne alınmalıdır.

İlaç- ilaç etkileşimleri de tercihde önemli noktalardan biridir (32). Paroksetin ve fluoksetin CYP2D6'nın güçlü inhibitörleri olması nedeniyle birçok antipsikotik ilacın kan düzeyini artırmaktadır. CYP1A2 izoenzim inhibitörü olan fluvoksaminin olanzapin ve klorazepin plazma düzeylerini artırması nedeniyle bu antipsiko-

	Erişkin OKB		Ergen OKB		Prepubertal OKB	
	Hafif	Şiddetli	Hafif	Şiddetli	Hafif	Şiddetli
İlk tercih	İlk olarak BDT	BDT+SSRI İlk olarak SSRI	İlk olarak BDT	BDT+SSRI	İlk olarak BDT	İlk olarak BDT
İkinci tercih	BDT+SSRI İlk olarak SSRI	İlk olarak BDT	BDT+SSRI İlk olarak SSRI	İlk olarak BDT İlk olarak SSRI	BDT+SSRI İlk olarak SSRI	BDT+SSRI İlk olarak SSRI

İlaç Seçimi:

Klomipramin, fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin ve sertralin FDA tarafından OKB tedavisi için onay almış olan ilaçlardır (18-22). Her ne kadar plasebo kontrollü yapılmış olan çalışmaların meta analizi klomipramin'in SSRI'lardan üstün olduğunu gösterse de, iki ilaç karşılaştırmalı çalışmalar bu izlenimi desteklememiştir (23). Klomipraminin yan etkileri göz önüne alındığında SSRI'lar tedavide birinci seçenek olarak önerilmektedir.

tiklerle kullanılırken doz ayarlamasına dikkat etmek gerekmektedir (33,34). İlaç- ilaç etkileşimi göreceli olarak daha az olan sertralin ve sitalopram komorbid durumlarda yeğlenebilir. Henüz yeterli veri olmamasına karşın birinci derece akrabaların ilaçlara verdikleri yanıtta genetik benzerlikler nedeniyle dikkate alınmalıdır.

Tedavide uygulanması önerilen dozlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: OKB tedavisinde kullanılan SSRI ların dozları (35)

SSRI	Başlangıç dozu	Sıklıkla uygulanan Hedef doz mg/gün	Sıklıkla uygulanan Maksimum doz mg/gün	Nadiren uygulanan maksimum doz mg/gün
Fluvoksamin	50	200	300	450
Klomipramin	25	100-250	250	a
Sertralin	50	200	200	400
Fluoksetin	20	40-60	80	120
Paroksetin	20	40-60	60	100
Sitalopram	20	40-60	80	120
Essitalopram	10	20	40	60

a- Nöbet ve kalp ileti bozukluğu riskini en aza indirmek için uygulanan dozdan 12 saat sonra klomipramin ile metaboliti olan desmetilklomipraminin plazma düzeyinin 500ng/mL altında olmasına dikkat edilmelidir.

Yan etkiler konusunda dikkatli olunacak hastalarda ve eş tanımlı anksiyete bozukluğu olanlarda başlangıç dozunun yarısından başlanarak doz yavaş yavaş titre edilmelidir. Hastaların çoğu ilk 4-6 haftada belirgin bir düzelme göstermezler hatta bazı hastalarda ilk 10-12 haftada ki düzelme çok az olabilir. Bazı çalışma sonuçlarına göre yüksek dozda daha fazla yanıt ve belirti iyileşmesi gözlenmektedir.

Uzun dönem tedavi:

Hekimin amacı tedavi yan etkilerini en azda tutarak hastanın yeti kaybını ve belirtilerinin şiddetini azaltmak olmalıdır. Klinik çalışmalarda başlangıç YBOCS puanının %25-35 azalması ve Klinik Global izlenim ve iyileşme ölçekleri değerlendirmesinin 'düzeldi veya çok fazla düzeldi' olması 'yanıt' olarak kabul edilmektedir. Uzman görüşleri en az 4-6 haftası kolay tolere edilebilen en yüksek doz olmak üzere 8-12 hafta tedavi sonrasında ilaç değişiminin veya güçlendirici bir ilaç eklenmesinin uygun olacağı yönündedir.

BDT uzmanlarına göre ise 13-20 seans günlük ev ödevleri ile birlikte haftalık ayaktan BDT veya 3 hafta süresince hafta içi hergün yarı terapist eşliğinde ev ödevleri biçiminde yaklaşık 50 saat BDT uygulaması bir sonraki seçeneğe geçmek için yeterlidir.

Başlangıç tedavisinden alınan sonuç yeterli değilse; öncelikli olarak hastanın tedaviye uyumu, panik bozukluk, major depresyon, alkol ve madde kullanımı, ağır kişilik bozukluğu gibi tedaviyi engelleyecek bir ek tanının olup olmadığı, psikososyal etmenler, ailenin hastalığa uyumu gibi etmenler gözden geçirilmelidir (30,31,35,36).

Yetersiz yanıtta:

Hastanın yetersiz yanıtına neden olabilecek herhangi bir etmen saptanmamışsa tedaviyi değiştirmek yerine güçlendirmenin daha uygun olduğu düşünülmektedir. SSRI'ların BDT ile veya BDT'nin SSRI ile güçlendirilmesinin uygun olduğunu gösteren kanıtlar orta düzeydedir. Haloperidol, risperidon, ketiyapin ve olanzapin gibi antipsikotiklerin güçlendirici tedavi olarak eklenmesinin ise uygun olduğunu gösteren orta düzeyde kanıtlar mevcuttur. Güçlendirme tedavisi başarılı olan hastalarda tedavinin 1-12 ay içinde kesilmesinin kesilmeyi takiben %80 hastada relapsa neden olduğu bildirilmiştir.

Yanıt alınmadığında (37-42):

Başlangıçtaki SSRI'a yanıt alınmadığı durumlarda başka bir SSRI denenmelidir İkinci SSRI uygulanmasına yanıt alınma oranı yaklaşık %50 olarak belirlenmiştir. Yanıt alınmayan ilaç uygulaması sayısı arttıkça bu oranda azalmaktadır. Kullanılacak 3 değişik ilaçtan birinin klomipramin olması önerilmektedir. Eğer klomipramin tedavisi de etkisiz olursa venlafaksin uygulanabilir. İlaç değiştirirken iki yöntem uygulanabilir. Birinci olarak ilacın yavaş yavaş azaltılması ve vücudun ilaçtan arınıp yeni ilacın başlanması için 4-6 hafta beklemektir. Diğer bir yöntem ise ilacı azaltırken diğer ilacın da yavaş yavaş artırıldığı çapraz değişimdir. 2-3 haftada tamamlanabilen çapraz ilaç değişimi sıklıkla daha fazla tercih edilenidir. İlk ilaç fluoksetin ise 2-3 hafta yarı ömrü olduğu göz önüne alınarak serotonin sendromunun ortaya çıkmaması açısından ikinci ilaç çok küçük dozlarda ve yavaş başlanır (43).

Tablo 2: Güçlendirme tedavisinde uygulanan ilaç tedavileri ve dozları

İlaçlar	Optimum doz aralığı (mg)
Antipsikotikler	
Risperidon*	2-4
Ketiyapin*	100-200
Haloperidol*	5-10
Olanzapin*	5-10
Pimozid	4-8
Benzodiazepinler	
Klonazepam	2-4
Duygudurum düzenleyicileri	
Lityum	300-600
Anksiyolitikler	
Buspiron	30-40
Antiglutamaterjik ilaçlar	
Riluzol	50-100

*Plasebo kontrollü çalışmalar.

Atipik antipsikotikler de bu aşamada güçlendirme tedavisi seçenekleri arasında sayılmaktadır (44-47). Açık çalışmalar ve aktif ilaç karşılaştırmalı çalışmalar tedavinin 225-350 mg/gün venlafaksine değiştirilmesinin etkili olabileceğini göstermektedir (48). Ayrıca tedavinin mirtazapine değiştirilmesinde etkili olabileceği yönünde kanıtlar mevcuttur (49).

Bu stratejiler uygun olmadığında klomipramin eklenmesi de önerilmektedir. Klomipramin eklendiğinde günlük doz 50 mg ulaştıktan 2-3 hafta sonra klomipramin ve aktif metaboliti olan desmetilklomipramin plazma düzeyleri ölçülmelidir. Kardiyak ve merkezi sinir sistemi toksisitesi açısından bu düzeyler 500ng/mL

altında tutulmalıdır. Klomipramin plazma düzeyinde en fazla artış fluvoksamin ile gelişse de fluoksetin ve paroksetinin de belirgin ölçüde artışa neden olduğu göz önüne alınmalıdır.

Lityum, buspiron, pindolol, riluzol ve topiramet gibi glutamat antagonistleri ve morfin sülfat'da güçlendirici tedavi olarak uygulanabilecek seçeneklerdendir. Eğer tüm seçeneklere de yanıt alınmamış veya çok az bir yanıt alınmış ise amfetamin, tramadol, ondansetron veya monoamin oksidaz inhibitörleri tek başına uygulanabilir.

Tedavi başarılı olduğu takdirde en az 1-2 yıl devam etmelidir. Daha sonra belirtiler takip edilerek her 1-2 ayda bir doz %10-25 azaltılabilir. 3-6 ay süresince maruz bırakma ve yanıt engelleme terapileri aylık olarak sürdürülür.

Ani ilaç kesilmelerinde OKB'da relaps görülme sıklığı yaklaşık %90 civarındadır (50). Her ne kadar 6 ay ya da daha uzun sürede yavaş yavaş doz azaltıma gidilerek ilacın kesilmesinin üstünlüğü kontrollü çalışmalarla gösterilmemiş olsa da, genellikle klinik uygulamada tercih edilen bu yöntemle daha düşük relaps hızına rastlanmaktadır. İlacın tümüyle kesilmesine diğer bir alternatifte de hastanın stabil yeni bir tedaviye düşük doz ile devam etmesidir.

TEDAVİYE DİRENÇ

Uygun ilk aşama tedavisine karşın yeterli yanıt almayan olgular dirençli OKB olarak tanımlanırlar. Diğer bir tanımlama da en az 2 farklı SSRI kullanımına yeterli yanıt vermeyen durumlarda tedaviye dirençten söz edilebilir (36). Uygun ilk aşama tedavisinden sözü edilen ilaç tedavisi için serotonerjik ajanlar; davranış tedavisi için ise maruz bırakma-yanıt engellenmesidir (51-53). Bir hastanın yanıt vermeyen grubun içinde varsayılması doğrudan yanıtın tanımı ile ilişkilidir. Birçok çalışmada Goodman ve ark. (2,3) tarafından 1989 yılında geliştirilen, ülkemizde Karamustafalıoğlu ve ark. (1993) tarafından geçerlik ve güvenilirliği yapılmış olan 0-40 puan arasında puanlanan klinik düzelmeyi ölçmeye duyarlı 10 maddelik YBOCS ölçeği kullanılmaktadır. Toplam skorda %35'den fazla düzelme göstermek yanıt olarak tanımlanırken, %35'den az düzelme göstermek ise olması yetersiz yanıt olarak kabul edilir.

Tedaviye dirençli olan hastalarda tanının doğruluğu, ilaca olan uyum, ilacın uygun doz ve sürede kulla-

nılıp kullanılmadığı sorgulanmalıdır. Erken başlangıç, hastalığın süregelen ve uzun süreli olması, içgörünün az olması, cinsel ve yıkama obsesyonlarının olması, nörolojik yumuşak işaretler tedaviye yanıtızlığın belirliyecileri olarak tanımlanmışlardır (54-61).

Şizotipal kişilik bozukluğu (62), kronik tik bozuklukları (53), birincil obsesif yavaşlık alt tipi olan OKB olan (63) hastalarda tedavi yanıtı düşük olarak saptanmıştır. Doğru tanı açısından hezeyanlarla giden psikotik hastalıklar, davetsiz düşünce-stereotipilerle seyreden organik akıl bozuklukları, davranış bozuklukları ve sınır kişilik bozukluğu, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı, ruminasyonlarla giden diğer anksiyete bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları, yeme bozuklukları ve obsesif kompulsif kişilik bozukluğu doğru tanı açısından göz önüne alınması gerekli tanılardır.

OKB'ye eşlik eden psikiyatrik hastalıklarda sıklıkla hastanın tedaviye olan yanıtını etkilemektedir. Duygudurum bozuklukları (64,65), diğer anksiyete bozuklukları, organik akıl bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı, komorbid kronik tik bozuklukları, obsesif kompulsif spektrum bozuklukları, şizotipal (66), kaçınan, obsesif kompulsif (67) ve sınır kişilik bozuklukları ve şizofreni gibi (68) eşlik eden diğer psikiyatrik durum tedavi edilmezse hasta sıklıkla tedaviye yanıtızdır. Komorbid durumlar tedaviye yanıtı da etkilemektedirler. Komorbid tik bozukluğu ve şizotipal bozukluk olan hastalar tek başına SSRI tedavisine iyi yanıt vermeyebilecekleri için sıklıkla tedaviye dopamin blokörleri eklenmesi gerekmektedir. Ayrıca OKB tanısı alan bir grup çocukta, tik ve yıkıcı davranış bozukluğu komorbiditesinin sık görülmesi çocukluk çağı OKB'sinin gelişimsel bir OKB altı tip olabileceğini göstermektedir. Bu alt tip dopamin blokörleri, hatta uyarıcı tedaviden yarar görebilmektedir (44,45).

Çocukluk çağı OKB alt tipi olan ve streptokok enfeksiyonları ile ilişkisi gösterilen PANDAS tedavisinde de antibiyotikler ve immün sistem düzenleyicilerinin etkili olabileceği gösterilmiştir (69-71).

Biriktirme, simetri ve düzen obsesyonları SSRI tedavisine az yanıt verirler. Biriktirme ve saklama obsesyonları olan hastalar dopamin blokörlerinin eklenmesinden daha fazla yararlanırlar. Benzer biçimde simetri obsesyonları da antipsikotik tedavi eklenmesinden yarar görür. SSRI'lara dirençli OKB tanısı alan hastalarda bilimsel olarak etkili olduğu gösterilen ilaçlar atipik an-

tipsikotiklerdir (47).

Damar yoluyla klomipramin ve sitalopram, (72-74), yüksek doz SSRI (75,76), SSRI ile kombine klomipramin (77,78), ve antiglutamerjik ilaç olan riluzolün (79) SSRI tedavisine eklenmesi de diğer uygulanan ilaç tedavisi seçeneklerindendir. EKT (80), transkraniyal manyetik uyarı (81), derin beyin uyarılması (104) ve beyin cerrahi teknikleri (83) de ilaç dışında uygulanan yöntemlerdir. Kontrollü çalışmalarla IV klomipraminin (73) ve yüksek doz sertralinin (250-400mg/gün) (75) tedaviye dirençli OKB de etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Monoamin oksidaz inhibitörleri, lityum, buspiron, trazodon, pindolol, fenfluramin ve triptofan gibi birçok ilaç tedavisi uygulanmış ama etkisiz oldukları saptanmıştır. Diğer etkisiz bulunan tedavi seçenekleri ise valproat, karbamazepin, lamotrijin ve gabapentin gibi antikonvülsanlardır.

Son yıllarda OKB'nin patofizyolojisinden opioid sistemin sorumlu tutulması bu sisteme etkili olan tramadol hidroklorid (84) ve morfin (85) gibi ilaçların da tedaviye katılmasını sağlamıştır. Bu ilaçlarla yapılan ilk çalışmalar olumlu sonuçlansa da kesin sonuçlar için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır. Opiatların serebral korteksden glutamat salınımını azaltarak, dorsal rafe çekirdeklerinden serotonerjik nöronları inhibe ederek ve striatumda dopaminerjik transmisyonu artırarak OKB belirtilerinin şiddetini azaltırlar. Ayrıca riluzol, N-asetilsistein (86) ve memantin'in (87) de glutamaterjik transmisyonu artırarak etkili olabileceğini gösteren sonuçlar mevcuttur.

OKB tanısı alan ve SSRI tedavisine yanıt vermeyen ve beraberinde tikleri olan hastalar tedaviye antipsikotik ilaç eklenmesinden yarar görebilmektedir. Tourette hastalığı olmaksızın kronik tik bozukluğu olan hastaların fluvoksamine yanıt verebilirlikleri azalırken klomipramin'e yanıt verebilirlikleri değişmemektedir (45,88).

ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ

Gebelik ve Emzirme döneminde tedavi:

Gebelik ve emzirme döneminde tedaviye başlamak veya kesmek kararı kar-zarar oranı belirlenerek hasta ve bu karardan bizzat etkilenecek yakını ile birlikte verilmelidir. Bu dönemde hasta kadın doğum doktoru ile konsülte edilmeli ve hastanın riskler konusunda kafasında hiçbir şüphe kalmayınca dek danışmanlık hizmeti sağlanmalıdır.

OKB'li hastalarda gebelik semptomları kötüleştirilmektedir (89,90). Prospektif bir çalışmada ilacı kesilen 14 hastadan %43'ü gebelik içinde ilaca geri dönmek zorunda kalmıştır. Kalan hepsi de postpartum rekürrens veya kötüleşme yaşamıştır. Bazı çalışmalar da gebelik ve ilk atak OKB ilişkisine değinmiştir (89,91,92). OKB tanısı alıp gebe olanların %13-39'unda (92-93) OKB belirtilerinin gebelik sırasında başladığı bildirilmiştir. Daha önce var olan OKB gebelik sırasında genellikle çok fazla etkilenmez iken; %8-17 hastada belirtilerin kötüleştiği %14 hastada ise iyileştiği bildirilmiştir (93). Bu veriler göz önüne alındığında, halen OKB ve gebelik ilişkisini gösterecek bilinen bir açıklama ve OKB'nin gebelikte nasıl seyredeceğine dair sistemik verimiz olduğunu söylemek çok güçtür.

Bilişsel terapi alternatif olabilir. Orta-ciddi hastalarda ilaçla tedaviye devam şarttır. Postpartum profilaksi çalışılmamıştır, ancak gebelikte devam eden tedavi bu dönemde de zaten koruyucu olacaktır.

Veriler TSA, fluvoksamin, fluoksetin, sertralin ve paroksetinin intrauterin ölüm hızını artırmadığını; fluvoksamin, sitalopram, essitalopram, fluoksetin, sertralin ve TSA'ların major malformasyonların hızını artırmadığını göstermektedir (94-97). Buna karşın FDA gebeliğin ilk 3 ayda paroksetin kullanımının konjenital malformasyon riskini artırabileceğini bildirerek, ilacın 'C' grubundan fetus için riskli olduğuna ait pozitif kanıtın var olduğunu gösteren 'D' grubuna alınmasını sağlamıştır.

Çocuklar ve ergenler:

Çocuklar ve ergenlerde tedavi tek başına BDT veya BDT ile SSRI tedavisi kombinasyonu olarak başlanmalıdır (98). Klomipramin, fluvoksamin, fluoksetin ve sertralin çocuk ve gençlerde OKB tedavisinde kullanılması konusunda onaylanmış ilaçlardır. Bu grupta ilaçlar kullanılırken intihar düşüncesi veya davranışı konusunda çok dikkatli olunmalıdır. Çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi düşük doz ile başlanan tedavide doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Riddle ve ark. 2001 (99) yılında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 8 yaş ve üzeri çocuklar ve ergenlerde fluvoksaminin gece yatmadan önce 25 mg başlanması, her 3-4 günde bir hastanın durumu takip edilerek maksimum 200 mg'a dek çıkılabileceği bildirilmiştir. Günlük doz 75 mg üzerinde olan hastalara günde 2 doz biçiminde verilmeli ve yüksek doz terchen yatmadan önce uygulanmalıdır.

Yaşlılar:

Bu grupta ilaç dozları düşük dozlarda başlanarak bu yaş grubuna uygun doza çok yavaş artışlarla ulaşılmaktadır. İleri yaş ilacın emilimini, plazma serbest ilaç konsantrasyonunu, böbrek atılım hızlarını ve yağda eriyen ilaçların dağılım hacmini etkileyebilir. Ayrıca yaşla birlikte karaciğer hacminin ve kan akımının azalması da ilaç metabolizmasını etkileyebilir. TSA, klomipramin, antipsikotik ilaçların antikolinergik yan etkileri başta olmak üzere otonomik, sedasyon yapıcı, kardiyak yan etkilerde bu grup açısından önemlidir.

OKB VE OBSESİF KOMPULSİF SPEKTRUM BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİNDE FLUVOKSAMİN

SSRI'ların 1987 yılında ilk olarak depresyon tedavisinde kullanılmaya başlamasının ardından anksiyete bozukluklarında etkinlikleri araştırılmaya başlamıştır. Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tedavisinde serotoninin rolü ile ilgili sorular, güçlü ve seçici serotonin geri alım inhibitörü olan dönemin yeni nesil ilaçlarının obsesif kompulsif bozuklukta etkinliğinin araştırılmasında uyarıcı rol oynamıştır. Fluvoksamin serotonin geri alım inhibitörlerinden ilk çalışmalar yapılan ajandır. Anti-depresan olarak 1983 yılında İsviçre'de onay almıştır.

Fluvoksamin ilk OKB çalışmasında, yatarak tedavi gören 10 hastaya tek kör olarak verilmiş ve klinik global izlenim ölçeği ile 6 hasta fazla veya çok fazla düzelmiştir. Tedaviye alınan hastalar daha önce antidepresan tedavisine yanıt vermeyen olgulardır (100). Daha sonra ayaktan OKB hastalarında fluvoksamin'in etkinliği çift kör çalışmalarda gösterilmiştir (101,102).

Fluvoksamin ve plasebo 20 haftalık bir çalışmada çift kör olarak karşılaştırılmıştır. İlk 8 hafta çalışma ilacı alınmış, sonra çalışma kolları ayrılarak 2 hafta plasebo almıştır.

Klinik düzelme sadece fluvoksaminin aktif olarak verildiği durumda saptanmıştır (101). Düzelmenin Y-BOCS ile değerlendirildiği ilk çalışmada 42 OKB hastası 6-8 haftalık süreyle çift kör olarak fluvoksamin (300 mg'a kadar) veya plasebo olarak karşılaştırılmıştır. İki haftalık tedaviden sonra fluvoksaminin genel etkisi ortaya çıkmış ve klinik olarak anlamlı değişiklikler tedavinin 4-6 haftadan sonra ortaya çıkmıştır. Bu gözlem, OKB'de depresyona göre daha uzun süre tedavi gereke-

bileceği önerisini getirmiştir. Uygun OKB çalışması için 10-12 haftalık çalışma gerektiği konusunda uzmanlar uzlaşmıştır (102).

Fluvoksamin'in OKB'de etkinliğinin serotonerjik yönünü araştırmak için 40 ayaktan OKB hastasında fluvoksamin desimipramin'le karşılaştırıldı. Bir hafta tek kör plasebo döneminin ardından 8 haftalık çift kör fluvoksamin veya desimipramin 300 mg dozuna kadar çıkılarak karşılaştırıldı. Fluvoksamin desimipramin'den 8 haftanın sonunda yapılan değerlendirmede anlamlı olarak etkili bulunmuş (103).

Bahsedilmiş dört çalışmada da fluvoksamin'in anti obsesif-kompulsif etkisi başlangıçta mevcut olan depresif semptomların varlığı veya şiddetinden bağımsız bulunmuştur. Goodman ve arkadaşlarının (102) plasebo kontrollü çalışmasında Y-BOCS puanlarında düşüş ile Hamilton Depresyon Ölçeği puanlarındaki düşüş arasında korelasyon bulunmamıştır. Obsesif kompulsif semptomlarda serotonin geri alım inhibitörü ile düzelme olurken, varsa başlangıçtaki depresif belirtiler de düzelir. Serotonin geri alım inhibitörü ile tedavide obsesif kompulsif semptomlarda tedaviye yanıt olmasa bile depresif semptomlar düzelebilirken, depresif belirtilerde düzelme olmadan obsesif kompulsif bozuklukta düzelme olması nadirdir.

Solvay tarafından desteklenen 320 OKB hastasını içeren çalışmada, iki haftalık tek kör plasebo verilmesinin ardından, 10 haftalık çift-kör fluvoksamin veya plasebo verilmiştir. Fluvoksamin grubunun %76'sı ve plasebo grubunun %87'si çalışmayı tamamlarken; 10. haftanın ardından yapılan değerlendirmede Y-BOCS skorları fluvoksamin grubunda %23 düzelirken plasebo grubunda sadece %7 düzeyinde kalmıştır. Y-BOCS skorlarında belirgin düzelme fluvoksamin grubunda 5. haftadan itibaren görülmeye başlamıştır. Fluvoksamin grubunda yanıt ile plazma fluvoksamin düzeyleri arasında ilişki kurulamamıştır. Asteni, bulantı, ağız kuruluğu, sinirlilik, uykululuk, libido azalması ve boşalma gecikmesi fluvoksamin grubunda plasebo grubuna göre fazla görülen yan etki olarak bulunmuştur (103).

Fluvoksamin 10 hafta süre ile çift kör olarak plasebo ile karşılaştırılmıştır. Fluvoksamin ortalama dozu 294 mg/gün'dür ve Y-BOCS ortalama skoruna göre fluvoksamin plasebodan üstün bulunmuştur (104).

Fluvoksamin'in çift-kör, 10 hafta süreyle plaseboyla karşılaştırıldığı çalışmada, ortalama fluvoksamin dozu

251 mg/gün olmuştur. Ayaktan tedavi gören OKB'li hastalarda Y-BOCS ile yapılan değerlendirmede fluvoksamin plasebodan anlamlı derecede etkili bulunmuştur. Fluvoksamin grubunda bulantı, asteni, uykusuzluk ve baş ağrısı hafif veya orta derecede görülen yan etkiler olmuştur (106).

Çift-kör, ayaktan 160 OKB'li hastanın katıldığı 10 haftalık bir çalışmada, fluvoksamin plasebodan Y-BOCS skorlarının değerlendirmesine göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Her iki grupta da 15 hasta tedaviden ayrılmıştır (107). Kontrollü salınan fluvoksamin'le plasebonun karşılaştırıldığı 12 haftalık, çift kör, ayaktan OKB'li hastalarda yapılan çalışmada Y-BOCS skorlarının değerlendirilmesine göre fluvoksamin plasebodan tüm ölçülerde anlamlı derecede etkili bulunmuştur. İstatistiksel farklılaşma 2 haftanın sonunda belirmiş, fluvoksamin grubunda obsesyonlara yanıt ikinci haftanın sonunda görülürken, kompulsiyonlara yanıt altıncı haftanın sonrasında belirginleşmiştir (108).

Çok merkezli, esnek doz, 66 olguluk, çift-kör ve 10 haftalık bir çalışmada Y-BOCS'de fluvoksamin grubunda %33 ve klomipramin grubunda %31 düzelme olmuştur (109). Başka bir çalışmada fluvoksamin 100-300 mg/gün ve klomipramin 100-250 mg/gün karşılaştırılmıştır. Depresif olmayan OKB'li 79 hastada obsesif kompulsif semptomları benzer etkinlik göstermiştir (110).

Fluvoksamin, paroksetin ve sitolopramin tek-kör OKB'li hastalara verildiği bir çalışmada, on haftalık rastgele sürecin ardından üç ilacın etkinliği açısından bir fark bulunmamıştır. Karşılıklı geçiş çalışmalarının ardından farklı serotonin geri-alım inhibitörlerinin geçişlerde anti-obsesif özelliklerinin olup olmayacağı ortaya çıkacaktır (111).

Tik bozukluğu olan ve olmayan obsesif kompulsif bozukluklu hastaların karşılaştırıldıkları bir çalışmada her iki gruptan 33 olguya fluvoksamin verilmiş; tikle birlikte olmayan OKB grubunda %52 düzelme görülürken, tikle birlikte olan grupta sadece %21 düzelme görülmüştür (88).

Bölgesel beyin kan akımı değerlendirilerek obsesif kompulsif bozuklukta ilaç tedavisine yanıt verenler ve vermeyenlerin karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu açık çalışmada, fluvoksamin verilen ve tedaviyi tamamlayan 15 hasta tedavi öncesinde ve 12 haftalık tedavinin ardından değerlendirilmiştir. Hastalar SPECT ve yapısal manyetik rezonans görüntüleme yapılarak değerlendirilmişlerdir. Fluvoksamin tedavisine yanıt ve

renlerde sağ talamusta beyin akımı belirgin olarak azalmıştır. Tedaviye yanıtta talamusun esas rol oynadığı fikrini ortaya koymuşlardır (112). Obsesif kompulsif hastalarda serotonin gerilim inhibitörü alırken D-2 reseptörlerindeki değişiklikleri incelemeye yönelik çalışmada fluvoksamin alan 8 OKB ve yaşla uyumlu 8 kontrol vakası tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftası sonunda değerlendirilmiştir. Fluvoksamin kullanan grupta hastaların bazal ganglionlarında D-2 bağlanma potansiyeli normallerinkine yaklaşmıştır. D-2 reseptörlerindeki değişiklikler fluvoksaminin serotonerjik aktivitesine ikincil olarak değerlendirilmiştir (113).

Fluvoksamin obsesif kompulsif spektrum bozukluklarında da kullanılmıştır. Beden dismorfik bozukluğu tedavisinde fluvoksamin ortalama 260 mg/gün standart trisiklik 178 mg/gün ile 21 hastada karşılaştırılmış klinik global izlenim ölçeği ile fluvoksamin grubunda çok veya çok fazla düzelme anlamlı derecede fazla bulunmuştur (114). İçgörülü ve içgörüsüz beden dismorfik bozukluklu otuz hastaya açık çalışmada fluvoksamin verilmiş ve hastaların %63'ü düzelmiştir. İçgörülü ve içgörüsüz tipte düzelme oranları benzer olmuştur ve içgörü düzeyinin beden dismorfik bozuklukta fluvoksamin yanıtında belirleyici olmadığı gösterilmiştir (115).

Patolojik kumarbazlık tedavisinde tek-kör çalışmada hastalar 8 hafta plasebo aldıktan sonra 8 hafta fluvoksamin 100-200 mg/gün verilmiştir. Hastalar klinik global izlenim ve Y-BOCS patolojik kumarbazlık için uyarlanmış formu ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan 16 hastadan tedaviyi tamamlayan 10 hastanın 7'sinde anlamlı yanıt görülmüştür (116).

Otizm tedavisinde 12 haftalık çift-kör plasebo kontrollü çalışmada fluvoksamin 50-300 mg/gün ve plasebo 30 hastada karşılaştırılmıştır. Tekrarlayan düşünceler ve davranışlar, uyumsuz davranışlar ve dil kullanımında fluvoksamin anlamlı derecede faydalı bulunmuştur (117).

Cilt yolma bozukluğu olan hastalarda 12 haftalık açık bir çalışmada fluvoksaminin 14 hastada etkinliği gösterilmiştir (118). Tıkınırca yeme bozukluğunda 9 haftalık çift-kör bir çalışmada seksenüç hasta fluvoksamin 50-300 mg ve plasebo verilerek karşılaştırılmış, klinik global izlenim, beden gövde indeksi ve tıkınma sıklığı açısından fluvoksamin grubu anlamlı derecede düzelmiştir (119). Bulimia nervozada yirmi hastalık açık bir çalışmada fluvoksamin 50-150 mg/gün bulimik davranışı farklı

açılardan azaltmıştır (120). Psikoterapi ile başarılı tedavi edilen 72 bulimialı hastada 12 haftalık rastgele plasebo kontrollü relaps önleme çalışmasında fluvoksamin 100-300 mg plasebodan etkili bulunmuştur (121).

Kompulsif alışveriş bozukluğunda fluvoksamin 200 mg/gün 9 hastaya verilmiş, komorbid depresyonun değişmeden kalması kompulsif alışverişte düzelmenin duygudurum belirtilerindeki düzelmeden bağımsız olduğu olduğu şeklinde yorumlanmıştır (122). İki çift-kör plasebo kontrollü çalışmada ise kompulsif alışveriş bozukluğunda fluvoksamin'le plasebo arasında farklılık bulunmamıştır (123,124).

SONUÇ

Obsesif kompulsif bozukluk ve obsesif kompulsif

spektrum bozuklukları sık görülen, hayli yeti yitimine yol açan ve uzun seyirli olduğu için tedavi ihtiyacının belirgin olduğu hastalıklardır. Serotonin geri alım inhibitörlerinden fluvoksamin bu alanda iyi çalışılmıştır ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde ilk onay alanıdır. Fluvoksamin'in etkinliği çift-kör, rastgele ve kontrollü çalışmalarda obsesif kompulsif bozuklukta ve çoğu obsesif kompulsif spektrum bozukluğunda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tolerabilitesi ve güvenilirliği ayrıca gösterilmiştir. Fluvoksamin obsesif kompulsif tedavi birinci aşamasında kullanılabilecek bir ajandır. Obsesif kompulsif spektrum bozukluklarının tedavisinde de diğer serotonin geri alım inhibitörlerine göre daha fazla çalışmada incelenmiştir ve hemen hemen obsesif spektrum bozukluklarının tümünde etkinliği ve güvenirliliği gösterilmiştir.

Kaynaklar:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition. Text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:32.
2. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 1006-11.
3. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 1012-6.
4. Murray CL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: a Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1996.
5. Karno M, Goldring JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 1094-9.
6. Weissman MM, Bland RG, Canino GJ et al.. The cross-national epidemiology of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1994; 55 (Suppl. 3): 5-10.
7. Hollander E. Obsessive-compulsive disorder: the hidden epidemic. J Clin Psychiatry 1997; 58 (Suppl. 12): 3-6.
8. Steketee G. Disability and family burden in obsessive-compulsive disorder. Can J Psychiatry 1997; 42: 919-28.
9. Hollander E, Wong C. Psychosocial function and economic costs of obsessive compulsive disorder. CNS Spectr 1998; 3 (5 Suppl.): 48-58.
10. Fallon BA, Qureshi AI, Laje G, Klein B. Hypochondriasis and its relationship to obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am 2000; 23: 605-16.
11. Allen A, Hollander E. Body dysmorphic disorder. Psychiatr Clin North Am 2000; 23: 617-28.
12. Abramowitz JS. Treatment of obsessive-compulsive disorder in patients who have comorbid major depression. J Clin Psychol 2004; 60: 1133-41.
13. Denys D, Tenney N, Megen HJGM et al. Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. J Affect Disord 2004; 80: 155-62.
14. Tükel R, Polat A, Özdemir Ö, Aksüt D, Türksoy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry 2002; 43: 204-209.
15. Reddy JYC, Srinivas Reddy P, Srinath S, Khanna S, Sheshadri SP, Girimaji SC. Comorbidity in juvenile obsessive-compulsive disorder: a report from India. Can J Psychiatry 2000; 45: 274-8.
16. Pigott TA, L'Heureux F, Dubbert B et al. Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. J Clin Psychiatry 1994; 55: 15-27.
17. March JS, Frances A, Carpenter D, Kahn D. Treatment of obsessive compulsive disorder: the Expert Consensus Panel for obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58 (Suppl.): 1-72.
18. Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 1993; 3: 143-52.
19. Hollander E, Allen A, Steiner M, Wheadon DE, Oakes R, Burnham DB. Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. J Clin Psychiatry 2003; 64: 1113-21.
20. Ushijima S, Kamijima K, Asai M et al. Clinical evaluation of sertraline hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of obsessive compulsive disorder: a double blind placebo controlled trial. Jap J Neuropsychopharmacol 1997; 19: 603-23.
21. McDonough M, Kennedy N. Pharmacological management of obsessive compulsive disorder: a review for clinicians. Harv Rev Psychiatry 2002; 10: 127-37.

22. Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E. Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 11-8.
23. Soomro GM, et al "Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD) (Review)" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 1: DOI: 10.1002/14651858.cd001765.pub 3.
24. Kaplan A, Hollander E: A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder, *Psychiatric Services*, August 2003, 54(8): 1111-1118.
25. Mundo E, Bianchi L, Bellodi L. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 257-71.
26. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 53-60.
27. Mansari ME, Blier P. Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 362-73.
28. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 309-17.
29. Fineberg NA, Gale TM. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107-29.
30. Cartwright C, Hollander E. SSRIs in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 1998; 8 (Suppl. 1): 105-13.
31. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C et al. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder: a meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 424-43.
32. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 102.
33. Xu ZH, Xie HG, Zhou HH. In vivo inhibition of CYP2C19 but not CYP2D6 by fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 521.
34. Math SB, Janardhan YC, Reddy B. Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Clin Pract.* 2007;61(7):1170-1180
35. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Obsessive-compulsive disorders. 2008. pp1-112.
36. Goodman WK. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. In Stein D, Hollander E, eds *Textbook of Anxiety Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Publishing 2002: 207-220.
37. Hollander E, Allen A, Steiner M et al. Acute and long-term treatment and prevention of relaps of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1113-1121.
38. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM et al. Refractory obsessive compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl. 6): 20-9.
39. Ballenger JC. Current treatments of the anxiety disorders in adults. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1579-94.
40. Goodman WK, McDougle CJ, Barr LC et al. Biological approaches to treatment-resistant OCD. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 16-26.
41. Dell'Osso B, Nestadt G, Allen A, Hollander E. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 600-10.
42. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 11-191.
43. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1046-51.
44. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 794-801
45. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 302-8.
46. Dennys D, de Geus F, van Megen HJ et al. A double-blind, randomized, placebo controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2004; 58 1040-48.
47. Keuneman RJ, Pokos V, Weerasundera R, Castle DJ. Antipsychotic treatment in obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 336-43.
48. Dennys D, Van Megen HJ, Van der Wee N et al. A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in OCD. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:37-43.
49. Koran LM, Gamel NN, Choung HW et al. Mirtazapine for OCD: an open trial followed by double blind discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005;66:515-520.
50. Pato MT, Hill JL, Murphy DL. A clomipramine dosage reduction study in the course of long-term treatment of obsessive compulsive disorder patients. *Psychopharmacol Bull* 26;211-214, 1990)
51. Abramowitz JS. Does cognitive-behavioral therapy cure obsessive-compulsive disorder? A meta-analytic evaluation of clinical significance. *Behavior Therapy* 1998; 29: 355.
52. Uğuz F, Aşkın R. Obsessif Kompulsif bozuklukta ilaç tedavisine yanıt ile ilişkili etmenler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16: 207-212.
53. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Price LH. The psychopharmacology of obsessive compulsive disorder Implications for treatment and pathogenesis. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 15: 749-66
54. 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.
55. Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A et al. Predictors of treatment response in obsessive-compulsive disorder: multivariate analyses from a multicenter trial of clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 247-54.
56. Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavadeni P et al. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 488-92.

57. Ravizza L, Barzega G, Bellino S et al. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 368-73.
58. Alarcon RD, Libb JW, Spittler D. A predictive study of obsessive-compulsive disorder response to clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 210-3.
59. Jenike MA. Management of patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. In: Pato MT, Zohar J, eds. *Current Treatments of Obsessive-Compulsive Disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1991: 135-55.
60. Ravi Kishore V, Samar R, Janardhan Reddy YC et al. Clinical characteristics and treatment response in poor and good insight obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 202-8.
61. Shetti CN, Reddy YC, Kandavel T et al. Clinical predictors of drug nonresponse in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1517-23.
62. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE et al. Concomitant obsessive-compulsive disorder and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 196; 143: 530-532.
63. Rachman SI, Hodgdon RJ Primary obsessional slowness . In: *Obsessions and Compulsions*. Eds. Jenkins JJ, Micheal W, Hartap WH, Englewood Cliffs, NJ, Prentice Hall, 1980, pp.223-234.
64. Zitterl W, Lenz G, Mairhofer A, Zapotoczky HG. Obsessive-compulsive disorder: course and interaction with depression. A review of the literature. *Psychopathology* 1990; 23: 73-80.
65. Van den Boer JA. Psychopharmacology of comorbid obsessive-compulsive disorder and depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl. 8): 17-9.
66. Baer L, Jenike MA, Black DW, Treece C, Rosenfeld R, Greist J. Effect of axis II diagnoses on treatment outcome with clomipramine in 55 patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 862-6.
67. Cavedini P, Erzegovesi S, Ronchi P, Bellodi L. Predictive value of obsessive compulsive personality disorder in antiobsessional pharmacological treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 45-9.
68. AR Özen, H Güz, N Dilbaz Şizofrenide obsesif-kompulsif belirti şiddeti: İlgörü ile ilişkisi Türkiye'de Psikiyatri 1999;1(2):97-107
69. Geller DA, Biederman J, Jones J et al. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 420-7.
70. Swedo SE, Leonard HL, Garvey MA et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 264-71.
71. Murphy TK, Sajid MW, Goodman WK. Immunology of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29: 445-70.
72. Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, Bellodi L. Effect of acute intravenous clomipramine and antiobsessional response to proserotonergic drugs: is gender a predictive variable? *Biol Psychiatry* 1999; 45: 290-4.
73. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R et al. Intravenous clomipramine for obsessive compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 918-24.
74. Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 796-801.
75. Byerly MJ, Goodman WK, Christensen R. High dose of sertraline for treatment resistant obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1232-3.
76. Ninan PT, Koran LM, Kiev A et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 15-22.
77. Figueroa Y, Rosenberg D, Birmaher B et al. Combination treatment with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998; 8:61-7.
78. Simeon JG, Thatté S, Wiggins D. Treatment of adolescent obsessive compulsive disorder with a clomipramine-fluoxetine combination. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 285-90.
79. Coric V, Taskiran S, Pittenger C et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 424-8.
80. Maletzky B, McFarland B, Burt A. Refractory obsessive compulsive disorder and ECT. *Convuls Ther* 1994; 10: 34-42.
81. Alonso P, Pujol J, Cardoner N et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1143-5.
82. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 510-6.
83. 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: 548-55.
84. Shapira NA, Keck PE Jr, Goldsmith TD, McConville BJ, Eis M, McElroy SL. Open-label pilot study of tramadol hydrochloride in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 1997; 6: 170-3.
85. Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, Franz B, Gamel N, Elliot M. Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 515-20.
86. Lafleur DL, Pittenga C, Kelmendi B et al. N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berlin)* 2006; 184: 254-6.
87. Pasquini M, Biondi M. Memantine augmentation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1173-5.
88. McDougall MD, Goodman WK, Leckman MD, et al. The efficacy of fluvoxamine in Obsessive Compulsive Disorder: Effects of comorbid Chronic Tic Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:354-358
89. Buttolph ML, Holland A: Obsessive compulsive disorders in pregnancy and childbirth, in *Obsessive Compulsive Disorders, Theory and Management*. Edited by Jenike M, Baer L, Minichiello WE. Chicago, IL, Year Book Medical, 1990, pp 89-95

90. Sichel DA, Cohen LS, Dimmock JA, et al. Postpartum obsessive compulsive disorder: a case series. *J Clin Psychiatry* 54:156-159, 1993
91. Ingram LM: Obsessional illness in mental hospital patients. *Journal of Mental Science* 107:382-402, 1961
92. Neziroglu F, Anemone R, Yaryura-Tobias JA: Onset of obsessive-compulsive disorder in pregnancy. *Am J Psychiatry* 1992; 149:947-950.
93. Williams KE, Koran LM. Obsessive Compulsive Disorder in pregnancy, the puerperium and the premenstruum. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 330-33.
94. Lo IVH: A follow-up study of obsessional neurotics in Hong Kong Chinese. *Br J Psychiatry* 1967; 113:823-832.
95. Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Applebaum PS et al. Risk-benefit decision for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1933-1940.
96. Goldstein DJ. Effects of third trimester fluoxetine exposure on the new born. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 417-420.
97. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2005; 14: 823-827.
98. Abramowitz JS, Whiteside SP, Deacon BJ. The effectiveness of treatment for pediatric obsessive-compulsive disorder: A meta analysis. *Behavior Therapy* 2005; 36: 55-63.
99. Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 222-229.
100. Price LH, Goodman WK, Charney DS, et al. Treatment of severe obsessive compulsive disorder with fluvoxamine. *Am J Psychiatry* 1987; 144 :1059-1061
101. Perse TL, Greist JF, Jefferson JW, et al. Fluvoxamine treatment of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;144:1543-1548
102. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA; et al. The efficacy of fluvoxamine in obsessive compulsive disorder : a double blind comparison with placebo . *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46: 36-44
103. Goodman WK, Price LH, Delgado PL, et al. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive compulsive disorder : comparison of fluvoxamine and desimipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:577-585
104. Goodman WK, Ward H, Kablinger A, et al. Fluvoxamine in the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 5):32-49
105. Jenike MA, Hyman S, Baer L, et al. A controlled trial of fluvoxamine in obsessive compulsive disorder: implications for a serotonergic theory. *Am J Psychiatry* 1990;147:1209-1215
106. Greist JH, Jenike MA, Robinson D, et al. Efficacy of fluvoxamine in obsessive compulsive disorder: results of a multicenter, double blind, placebo controlled trial. *Eur J Clin Res* 1995 ;7:195-204
107. Goodman WK, Kozak MJ, Liebowitz M, et al. Treatment of obsessive compulsive disorder with fluvoxamine. A multi-center double blind, placebo controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:21-29
108. Hollander E, Koran LM, Goodman WK, et al. A double-blind, placebo controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:640-647
109. Freeman CPL, Trimble MR, Deakin JFW, et al. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multi-center, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry* 1994;55:301-305
110. Koran LM, McElroy SL, Davidson JRT, et al. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double blind comparison. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:121-129
111. Mundo E, Bianchi L, Bellodi L. Efficacy of Fluvoxamine, Paroxetine and Citalopram in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Single Blind Study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:267-271
112. Kamini LPH, Harold JGM, Ramsey NF, et al. Decreased thalamic blood flow in obsessive-compulsive disorder patients responding to fluvoxamine. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2005;138:89-97
113. Moresco RM, Pietra L, Henin M, et al. Fluvoxamine Treatment and D-2 receptors: a PET Study on OCD Drug-Naive Patients. *Neuropsychopharmacol* 2007;32:197-205
114. Hollander E, Cohen L, Simeon D, et al. Fluvoxamine treatment of body dysmorphic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:75-77
115. Phillips KA, McElroy SL, Dwight MM, et al. Delusional and response to open-label fluvoxamine in body dysmorphic disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:87-91
116. Hollander E, Begaz T, De Carla C. Pharmacological approaches in the treatment of pathological gambling. *CNS Spectrums* 1998 ; 3:72-78
117. McDougle CJ, Naylor CT, Cohen DJ, et al. A double-blind, placebo controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1001-1008
118. Arnold LM, Mutasim DP, Dwight MM, et al. An open clinical trial of fluvoxamine treatment of psychogenic excoriation. *J Clin Psychopharmacol* 1999 ;19:15-18
119. Hudson JI, McElroy SL, Raymond NC, et al. Fluvoxamine in the treatment of binge-eating disorder : a multi-center placebo controlled, double blind trial. *Am J Psychiatry* 1998 ;155:1756-1762
120. Ayuso-Gutierrez JL, Palazon JL, Ayuso-Mateos JL. Open trial of fluvoxamine in the treatment of bulimia nervosa. *Int J Eating Disord* 1994 ;15:245-249
121. Fichter MM, Kruger R, Rief W, et al. Fluvoxamine in the prevention of relapse in bulimia nervosa: effects on eating specific psychopathology. *J Clin Psychopharmacol* 1996 ;16:9-18
122. Black DW, Monahan P, Gabel J. Fluvoxamine in the treatment of compulsive buying. *J Clin Psychiatry* 1998;58:159-163
123. Ninan PT, McElroy SL, Kane CP, et al. Placebo-controlled study of fluvoxamine in the treatment of patients with compulsive buying. *J Clin Psychopharmacol* 2000 ; 20:362-366
124. Black DW, Gabel J, Hansen J et al. A double-blind comparison of fluvoxamine versus placebo in the treatment of compulsive buying disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2000 ; 12:205-211.