



Araştırma/Research

Obsesif Kompulsif Bozukluk Güçlendirme Tedavisinde Aripiprazol, Klomipramin ve Bupironun Etkinliği: Retrospektif Bir Araştırma

Murat Eren ÖZEN¹, Aysun KALENDEROĞLU², Mustafa ÇELİK³,
Mehmet Hamdi ÖRÜM², Çiçek HOCAOĞLU⁴

¹Murat Eren ÖZEN, Psikiyatri, Özel Adana Hastanesi, ²Aysun KALENDEROĞLU, Psikiyatri AD, Adıyaman Üniversitesi, ³Mustafa ÇELİK, Psikiyatri, Özel Pendik Yüzyıl Hastanesi, ²Mehmet Hamdi ÖRÜM, Psikiyatri AD, Adıyaman Üniversitesi, ⁴Çiçek HOCAOĞLU, Psikiyatri AD, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Öz

Amaç: Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) kronik seyirli ve yeti yitimine yol açabilen bir ruhsal bozukluktur. Tedavi konusunda da bazı güçlükler yaşanmaktadır. OKB tanılı hastaların ilaç ile tedavi seçenekleri arasında öncelikli olarak seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) yer almaktadır. Ancak, çoğu zaman OKB tedavisinde tek başına SSGI ilaçlar yeterli olmayıp, mevcut tedavinin güçlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada SSGI ilaç tedavisine yeterli yanıt alınmayan OKB tanılı hastaların mevcut tedavilerinin aripiprazol, bupiron ve klomipramin ile güçlendirme etkinliğini geriye dönük dosya tarayarak incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda, OKB tanısıyla izlenmekte olan ve SSGI'lere yeterli yanıt alınmadığı için tedavilerine aripiprazol, klomipramin ve bupiron ilaçları eklenen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Dosya kayıtlarından SSGI tedavisinden kısmi yanıt alınan hastaların mevcut tedavisinin aripiprazol (n: 96), bupiron (n: 38) ile güçlendirildiği ve klomipramin (n:76) eklendiği saptandı. Hastaların takibinde rutinde kullanılan Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği (YBOKÖ), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ) ve Hamilton Aksiyete Ölçeği (HAÖ) puanları arşivdeki dosyaları incelenerek kayıt edilmiştir. Ölçekler tedavi öncesi dönemde ve tedavinin on ikinci haftasının sonunda uygulanmıştır.

Bulgular: OKB tanılı hastalara verilen aripiprazol, klomipramin ve bupiron ilaçlarının etkinliği KGİ, YBOKÖ ve HAÖ tedavi öncesi ve sonrası değerlere göre bu üç ilacın da etkinliği ile ilgili istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark elde edildi ($p<0,001$). Her üç ilaç kendi arasında karşılaştırıldığında ise aripiprazol ile klomipramin ve bupirona göre ölçek puanlarında daha fazla düşüş olduğu gözlemlendi. Aripiprazolün tedavi öncesi ve sonrası değerlerine bakıldığında KGİÖ ortalama puanı $5,71\pm0,58$ 'den $2,98\pm0,75$ 'e, YBOKÖ ortalama puanı $31,96\pm2,43$ 'ten $11,77\pm4,06$ 'ya ve HAÖ ortalama puanı ise $36,58\pm5,02$ 'den $12,81\pm4,49$ 'a düştüğü gözlemlendi.

Sonuç: Geriye dönük çalışmamızda, aripiprazol, klomipramin, bupiron OKB ekleme tedavisinde etkin bulundu. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla, aripiprazol, klomipramin ve bupironun SSGI tedavisine eklenmesi ile ilgili sonuçları karşılaştıran ilk çalışmadır. Obsesif kompulsif bozukluk etiyolojik olarak farklılık gösterebildiğinden farklı tedavi yaklaşımlarını gerekli kılmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda farklı etki mekanizmasına sahip ilaç kombinasyonları denenmiştir. Literatürde bupironun OKB tedavisinde veya SSGI'ne ekleme yöntemi kısıtlı sayıda çalışmada görülmektedir. Bu nedenle, bupiron ile tedavi edilmiş geniş hasta grubu olan bir çalışma olması çalışmamızın önemini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aripiprazol, klomipramin, bupiron, obsesif-kompulsif bozukluk, ekleme, tedaviye direnç

Yazışmadan Sorumlu Yazar

Mehmet Hamdi Örum
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD,
Adıyaman, Türkiye
Tel : +90 0 416 216 10 15-1186
Email: mhorum@hotmail.com

Doi:10.30569.adiyamansaglik.477617

Geliş Tarihi: 01.11.2018

Kabul Tarihi: 18.02.2019

Efficacy of Aripiprazole, Clomipramine, and Bupirone in Obsessive Compulsive Disorder Augmentation Therapy: A Retrospective Study

Abstract

Aim: Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is a chronic disorder that can lead to disability. There are some difficulties in the treatment. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSGI) are among the drug treatment options of patients with OCD. However, most of the time, SSRI drugs alone are not sufficient in the treatment of OCD, it is preferred to strengthen the current treatment. In this study, we aimed to investigate the efficacy of aripiprazole, bupirone and clomipramine in patients with OCD who were unable to respond adequately to SSRI drug therapy.

Method: In our study, the files of the patients who were followed with the diagnosis of OCD and who were added aripiprazole, clomipramine and bupirone drugs to their treatment because of insufficient response to SSRIs were examined retrospectively. It was determined that the current treatment of patients who received partial response from SSRI treatment was augmented with aripiprazole (n: 96), bupirone (n: 38) and clomipramine (n: 76) was added. Yale-Brown Obsessive Compulsive Evaluation Scale (YBOCS), Clinical Global Impression Scale (CGI) and Hamilton Anxiety Scale (HAS) scores were used to evaluate the patients in the follow-up. The scales were administered before treatment and at the end of the twelfth week of treatment.

Results: The efficacy of aripiprazole, clomipramine and bupirone medications given to patients with OCD was statistically significant ($p < 0.001$). Aripiprazole caused a further decrease in scale scores compared to clomipramine and bupirone in all three drugs. When the pre- and post-treatment values of aripiprazole were evaluated, it was observed that the mean score of CGI declined from 5.71 ± 0.58 to 2.98 ± 0.75 , YBOCS scores declined from 31.96 ± 2.43 to 11.77 ± 4.06 and HAS score declined from 36.58 ± 5.02 to 12.81 ± 4.49 .

Conclusion: In our retrospective study, aripiprazole, clomipramine and bupirone were found to be effective in the treatment of OCD. As far as we know, our study is the first study to compare the results of aripiprazole, clomipramine and bupirone in addition to the treatment of SSRI. Therefore, in our study drug combinations with different mechanism of action have been tried. In the literature, the method of augmentation of bupirone in OCD or SSRI is limited in a limited number of studies. Therefore, a study with a large group of patients treated with bupirone increases the importance of our study.

Keywords: Aripiprazole, clomipramine, bupirone, obsessive-compulsive disorder, augmentation, treatment resistance

GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), obsesyon ve kompulsyonlarla karakterize olan, yeti yitimine neden olabilen, etiyojisi henüz tam olarak açıklanamamış bir ruhsal bozukluktur (1). Serotonin disfonksiyonunun OKB'nin patofizyolojisinde rol oynadığı belirtilmiş, plasebo kontrollü, çift kör çalışmaların olumlu sonuçları çeşitli seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ)'nin OKB'nin tedavi algoritmalarında ilk sıra ilaç sınıfı olarak belirlenmesini sağlamıştır (2). OKB hastalarının %40-50'sinin tedaviye yeterli yanıt vermediği bilinmekte ve buna bağlı olarak da farklı tedavi seçenekleri kullanılabilir (3).

OKB'de tedaviye direnç, bir tanesi klomipramin olmak üzere, SSGİ grubundan üç farklı farmakoterapötik ajanın optimum doz ve sürede kullanımına yetersiz veya kısmi klinik yanıt alınmış olması ya da yanıtızlığın olmasını ifade etmektedir (4). Tedaviye dirençli kavramının obsesif kompulsif bozuklukta ne anlama geldiğini dikkatle tanımlamak gerekir (5). Tedaviye dirençli obsesif kompulsif bozukluklar uygun ilk aşama tedavisine rağmen tatmin edici yanıt alınamayan obsesif kompulsif bozukluklar olarak tanımlanır (5). Uygun ilk aşama tedavisiyle kastedilen farmakoterapide kullanılan serotonerjik ajanlar ve bilişsel davranışçı terapi gibi yöntemlerdir (5).

SSGİ'ne kısmi yanıt veren OKB hastalarında, başka bir seçenek, güçlendirme tedavisidir. SSGİ tedavisini güçlendirmek için çeşitli ajanlar çalışılmıştır. Belirli bir ajanın yeterli bir denemesinde önemli bir yanıt görülmediğinde farklı bir SSGİ'ne geçmek veya en iyi şekilde başlangıçta kullanılan ajanı yerinde bırakarak etkiyi artırmak için güçlendirme stratejilerine başvurulur (6). Tedavide direncin nedenleri arasında aile yüklülüğü, yanlış tanı, yetersiz tedavi, tedaviye geç başvuru, eş tanı varlığı, iç görü eksikliği, ilaç yan etkileri, tedaviye uyumsuzluk sayılabilir (6).

Bu çalışmada, tedaviye yeterli yanıt alınamamış dirençli OKB hastalarında güçlendirme tedavilerinin etkinliğini, güçlendirme tedavisi için kullanılan ilaçlar arasındaki farklılıkları gözlemlemeyi, kullanılan ilaçlar ile yapılmış benzer çalışmalar arasında karşılaştırma yapılmasını amaçlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız, aripiprazol, klomipramin ve buspironun SSGİ tedavisine eklenmesi ile ilgili sonuçları karşılaştıran ilk çalışmadır.

YÖNTEM

Bu çalışma, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde 2014 yılının Ocak ayı ile 2016 yılının Ağustos ayları arasında takip edilen,

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, 5. Versiyon (DSM-5) (7) tanı ölçütlerine göre Takıntı-Zorlantı Bozukluğu (Obsesif-Kompulsif Bozukluk/OKB) tanısı almış, SSGİ tedavisine kısmi yanıt veren, tedavilerine aripiprazol, klomipramin ve buspiron eklenen 496 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Daha önce yeterli dozda 6 aydan daha az kullanılmamak kaydıyla en az 2 SSGİ tekli tedavisi ile Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ) puanında %35'ten daha fazla azalma görülmemiş ve hâlihazırda kullandığı SSGİ ile tedavinin 12. haftası sonunda YBOKÖ puanında başlangıca göre %25 iyileşme göstermiş, 18-65 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Dışlama ölçütleri; ilacı tolere edemeyen, anormal elektrokardiyogram (EKG) bulguları gözlenen, manik atak ile başvuran, halen ve yaşam boyu psikotik bozukluk gösteren, madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı veya buna bağlı psikiyatrik bozukluğu olan, bilişsel bozukluğu veya zekâ geriliği olan, açıkça intihar riski olan hastalar, gebeler ve emzirenler ile ağır kişilik bozukluğu belirtileri gösterenler çalışmaya dâhil edilmedi.

Sosyodemografik form

Geriye dönük olarak değerlendirilen hastaların yaş, cinsiyet, eğitim-çalışma durumu, hastaların geçmişte ve bu çalışması kapsamında değerlendirilen ilaçların dozu, süresi ve etkinlik dereceleri ile yan etkileri dosya kayıtlarından elde edilerek sosyodemografik forma kayıt edildi.

Çalışmada Kullanılan Ölçekler

1. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği; Goodman ve ark. tarafından OKB belirtilerinin türü ve şiddetini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (8). Görüşmeci tarafından uygulanmaktadır. Toplam 19 maddeden oluşmaktadır. Tüm puanın hesaplanması için yalnızca ilk 10 madde (madde 1b ve 6b dışında) kullanılır. Her sorunun puanı 0-4 arasında değişmektedir. Ayrıca ölçeğin yanında YBOKÖ belirti kontrol listesi bulunmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları ilk kez Karamustafalıoğlu ve ark. (9) tarafından yapılmıştır.

2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ); Guy (10) tarafından, her yaş grubunda görülen tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. KGIÖ, üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Hastalığın şiddetini belirlemeye yönelik bir soru bulunmaktadır. Bu soruda

hastalığın şiddeti 1 ile 7 arasında değerlendirilmektedir. Düzeltme sorusunda da hastalığın şiddetini belirleme sorusunda olduğu gibi değerlendirme 1 ile 7 arasında yapılmaktadır. Son soru olan yan etki şiddetinde 4 sorudan biri işaretlenmektedir.

3.Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ); Hastaların anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını ölçmek ve şiddet değişimini belirlemek amacıyla Hamilton (11) tarafından geliştirilmiş olan ve görüşmeci tarafından değerlendirilen bir ölçektir. Bu test psikiyatrik hasta gruplarına veya sağlıklı bireylere uygulanmaktadır. Bu testin değerlendirilmesinde hastanın son 72 saatteki durumu araştırılır ve hastanın durumunu kendi sözleri ile anlatması istenmelidir. Ölçek görüşmeci tarafından doldurulur ve görüşmecinin anlık kanaatlerine dayanır. Her maddenin puanı 0-4, ölçeğin toplam puanı ise 0-56 arasındadır (0-5: Anksiyete yok; 6-14: Minör anksiyete; 15 ve üzeri: Majör anksiyete). Hastanın ölçülen puanı hangi puan aralığına giriyorsa ona göre değerlendirme yapılır. Hastanın ortaya çıkan puanına göre tedavi süreci ve kapsamı belirlenir. Türkiye’de yapılan çalışmada kesme puanı hesaplanmamıştır. Geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark. (12) tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler sosyal bilimler için kullanılan istatistik paketinin (SPSS) 22. Versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı analizler, sürekli değişkenlerde ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenlerde n (%) kullanılarak verildi. Karşılaştırmalar yapılırken ikili karşılaştırmalarda eşleştirilmiş t-testi ve çoklu karşılaştırmalarda ise tek faktörlü varyans analizi (One Way ANOVA). İstatistiksel olarak $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1’de gösterildiği gibi çalışmaya toplam 210 hasta (92 erkek, 118 kadın) dâhil edildi. Olguların %4,8’i ilkokul, %19’u ortaokul %49,5’i lise %26,7’si ise üniversite mezunu idi. Çalışmaya dâhil edilen olguların; %25,7’si ev hanımı, %23,8’i işçi, %10,5’i memur, %28,6’sı öğrenci, %11,4’ü işsiz olduğu belirlendi. Dosya incelemelerinde hastaların %20,6’sının essitalopram, %26,2’sinin paroksetin, %31,8’inin sertralin, %19,6’sının sitalopram kullandığı tespit edildi.

Tablo 1. Hastaların Demografik Verilerinin Dağılımı

Demografik veri		n=210	%
Yaş ortalaması \pm SS		30,85 \pm 9,36	
Cinsiyet	Erkek	92	43,8
	Kadın	118	56,2
Eğitim durumu	İlkokul	10	4,8
	Ortaokul	40	19,0
	Lise	104	49,5
	Üniversite	56	26,7
Meslek	Ev hanımı	54	25,7
	İşçi	50	23,8
	Memur	22	10,5
	Öğrenci	60	28,6
	İşsiz	24	11,4
İlaç	Essitalopram	44	20,6
	Paroksetin	56	26,2
	Sertralin	68	31,8
	Sitalopram	42	19,6

Notlar: SS: Standart Sapma

SSGİ tedavisinden kısmi yanıt alan hastaların başlangıç ölçek değerlendirme ortalama puanları ile güçlendirme yapılan ilaçla 12 haftalık tedavi sonundaki ölçek değerlendirme ortalama puanları karşılaştırıldı. Güçlendirme tedavilerinin üçünün de etkinliği istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 2). Her üç ilaç kendi arasında karşılaştırıldığında ise aripiprazol ile klomipramin ve bupirona göre ölçek puanlarında daha fazla düşüş olduğu gözlemlendi. Aripiprazolün tedavi öncesi ve sonrası değerlerine bakıldığında KGİÖ ortalama puanının 5,71 \pm 0,58'den 2,98 \pm 0,75'e, YBOKÖ ortalama puanının 31,96 \pm 2,43'den 11,77 \pm 4,06'ya ve HAÖ ortalama puanının ise, 36,58 \pm 5,02'den 12,81 \pm 4,49'a düştüğü gözlemlendi.

OKB hastalarının kullandıkları essitalopram, paroksetin, sertralin ve sitalopram ile güçlendirme tedavisinde kullanılan aripiprazol, klomipramin ve bupironun günlük ortalama dozları tablo 3'de verildi. Hastaların ilk aldıkları SSGİ ortalama ilaç dozları; essitalopram 18,86 mg/gün,

paroksetin 65,36 mg/gün, sertralin 185,5 mg/gün, sitalopram 37,62 mg/gün olarak saptandı. Güçlendirme tedavisinde kullanılan ortalama ilaç dozları; aripiprazol 15,34 mg/gün, klomipramin 276,54 mg/gün, buspiron 40,25 mg/gün olarak saptandı.

Tablo 2. Aripiprazol, Klomipramin ve Buspiron İlaçlarının Etkinliklerinin KGIÖ, YBOKÖ ve HADÖ Ölçek Ortalama Puanları ile İlişkisi

Ölçek	Tedavi öncesi/sonrası	Aripiprazol n (%)		Klomipramin n (%)		Buspiron n (%)	
		96 (45,7)	p değeri	76 (36,2)	p değeri	38 (18,1)	p değeri
KGIÖ (Ort±SS)	Önce	5,71±0,58	0,001*	5,63±0,71	0,016*	5,78±0,71	0,006*
	Sonra	2,98±0,75		4,11±0,61		4,58±0,61	
YBOKÖ (Ort±SS)	Önce	31,96±2,43	0,001*	32,24±3,11	0,002*	32±3,84	0,004*
	Sonra	11,77±4,06		18,97±3,21		23,11±3,21	
HADÖ (Ort±SS)	Önce	36,58±5,02	0,001*	36,89±5,01	0,013*	35±6,01	0,017*
	Sonra	12,81±4,49		19,68±3,68		23,16±6,93	

*p <0,05; Bağımlı örneklem t-testi (paired sample t-test) ve tek faktörlü varyans analizi (One Way ANOVA) kullanıldı.

Notlar: KGIÖ: Klinik Global İzlenim Ölçeği; YBOKÖ: Yale Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği; HADÖ: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği; SS: Standart Sapma; Ort: Ortalama

Tablo 3. Kullanılan İlaçların Ortalama Dozları

İlk İlaç	Ortalama Doz±SS (mg/gün)
Essitalopram	18,86±2,14
Paroksetin	65,36±10,36
Sertralin	185,5±12,17
Sitalopram	37,62±4,36
Güçlendirme Yapılan İlaç	
Aripiprazol	15,34±1,35
Klomipramin	276,54±25,4
Buspiron	40,25±8,26

Notlar: SS: Standart Sapma

TARTIŞMA

Geriye dönük dosya araştırması yöntemiyle yaptığımız çalışmamızda 92'si erkek olan 210 OKB tanılı olgu değerlendirildi. Hastaların çoğunluğu lise eğitimi (%49,5) almıştı. Öğrenci (%28,6) ve ev hanımları (%27,7) çoğunluğu oluşturuyordu. Çalışmaya alınan hastaların en çok kullandıkları SSGİ paroksetin (%31,8)'di. Güçlendirme tedavisinde kullanılan her üç psikotrop ilacın da etkin olduğu ancak, her üç ilaç kendi arasında karşılaştırıldığında aripiprazol kullanımı ile klomipramin ve buspirona göre ölçek puanlarında daha fazla düşüş olduğu gözlemlendi. Pallanti ve Quercioli (6) tedaviye cevap vermeyen veya kısmen veren, SSGİ'lerinin monoterapi,

ketiapin ve olanzapin gibi antipsikotik eklenmesine cevap vermeyen OKB hastalarında aripiprazol güçlendirme tedavisi ile yeterli iyileşme gözlemişlerdir.

OKB tanılı olan erişkinlerde tüm SSGİ'lerin plaseboya üstünlükleri kanıtlanmış durumdadır. Klomipraminin yüksek etkinliğine rağmen sedasyon, hipotansiyon ve ağız kuruluğu gibi yan etkilerin daha sık görülmesi nedeniyle, OKB'de standart tedavi yaklaşımı bir SSGİ ile tedaviye başlamaktır. Tüm SSGİ'lerin OKB'de eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir (13). SSGİ seçimi genellikle yan etki profili ve komorbidite gibi diğer faktörlere dayanarak yapılır. Bir SSGİ'ne cevap vermeyen kişiler aynı gruptan ikinci bir ilaca cevap verebilir. En az iki SSGİ ile tedavi başarısız olduğunda klomipramin genellikle önerilmektedir (14). Çalışmalar, SSGİ özelliği olan antidepresanların OKB'de, diğer psikiyatrik bozukluklarda kullanılan dozların 2 katı kadar yüksek dozda kullanılması gerektiğini ortaya koymuştur (3-4). Eğer hasta SSGİ'den fayda görmezse SSGİ özelliği olan diğer bir ilaç tercih edilebilir. Tedaviyi güçlendirme, birinci kullanılan ilaçtan farklı etki mekanizmasına sahip ilacın eklenmesi sürecini ifade eder (3). Hastaların bir kısmında daha iyi tolere edilebildiği için risperidon ve aripiprazol gibi atipik antipsikotik güçlendirme tedavisinden fayda görüldüğü bildirilmiştir (15). Tedaviye yeterli yanıt vermeyen, antipsikotik ile güçlendirme sonrasında da yeterli değişiklik görülmeyen hastalarda buspiron (16), topiramet (17), riluzol (18) ve memantin (19) gibi ilaçların eklenebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Yan etkileri nedeniyle ilk seçenek olarak sık tercih edilmeyen klomipraminin OKB tedavisindeki etkinliği birçok çalışmayla desteklenmiştir (20, 21). Diniz ve ark. (22)'ın fluoksetine klomipramin, ketiapin ve plasebo ekleme tedavisini karşılaştırdıkları çalışmalarında klomipraminin, ketiapine oranla daha anlamlı bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Klomipramin ile fluoksetin kombinasyonuna dirençli OKB hastaları ile yapılan bir çalışmada, Pallanti ve ark. (23) hastaların klomipramin ile sitalopram tedavi kombinasyonuna daha iyi cevap verdiklerini bildirmiştir.

Yeni nesil antipsikotikler (serotonin-dopamin agonisti/SDA) OKB tedavisi için denenecek ilaç gruplarından biridir. SDA grubu ilaçlar obsesif kompulsif belirtiler için monoterapi olarak daha erken kullanımı, bu ajanların, OKB ile fenomenolojik benzerlikleri olan Tourette sendromunda etkinliği ile ortaya çıkmıştır (24). Dirençli OKB'de SSGİ'ye SDA ile güçlendirme tedavisinde başarılı olduğu plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiş olan risperidon (25), paliperidon (26), olanzapin (27), ketiapin (28), aripiprazol (24) bulunmaktadır. SSGİ'ye dirençli OKB'nin tedavisinde etki gücünün artırılması açısından diğer SDA'lardan farklı olarak aripiprazol,

dopamin 2 (D₂) reseptörleri üzerinde parsiyel etki mekanizmasına sahiptir. İki plasebo kontrollü çalışmada, SSGİ'ne 15 mg/gün (24) ve 10 mg/gün (29) sabit doz aripiprazol güçlendirme tedavisinin başarılı olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızda aripiprazol güçlendirme tedavisinin başlangıcından 12 haftalık sürenin sonunda tedavi yanıtı değerlendirildi. Ancak, literatürde tedaviye yanıt için minimum SDA güçlendirme tedavi süresi üzerinde çelişen bilgiler bulunmaktadır. Skapinakis ve ark. (30) en az 8 haftalık tedavi süresine sahip çalışmaların istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gösterdiğini ileri sürmüştür. Zaman içindeki iyileşmeyi izleyen çalışmalar tedavi cevabının 3 haftadan sonra belirginleştiğini bulmuşlardır (25, 31, 32). Bu bulgular dikkate alındığında, SDA'nin etkinliğini değerlendirmek için en az 6-8 hafta boyunca devam etmeleri önerilebilir (33).

Tedaviye yeterli yanıt alınamayan OKB hastalarında bupiron ile güçlendirme seçeneği de bulunmaktadır. Bupiron 5-HT_{1A} reseptörü için güçlü bir afiniteye sahip olan bir anksiyolitikdir. Bupironun sinapsta serotonini artırma kabiliyeti antidepresanların benzer etkileri ile birleştiğinde, OKB'nin yönetiminde kombinasyon tedavisinin potansiyel rolünü ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda anksiyetesi klinik daha olarak belirgin olan hastalara bupironun muhtemelen anksiyolitik özelliği nedeniyle daha fazla uygulandığı görüldü. İyileşmenin sadece KGIÖ ile değerlendirildiği 7-48 hafta sürelerinde fluoksetin kullanırken iyileşmeyen OKB'li hastalarda bupiron 10 mg/gün ile güçlendirme tedavisinin olumlu sonuç verdiği bildirilmiştir (16). Markovitz ve ark. (34)'ün çalışmasında da fluoksetinin bupiron ile güçlendirilmesi sonrasında olumluya gidiş bildirilmiş ve OKB'nin rutin yönetiminde fluoksetinin bupiron ile güçlendirme tedavisi için potansiyel uygulamaya sahip olabileceği sonucuna varıldığı bildirilmiştir.

Çalışmamızın geriye dönük dosya incelemesi şeklinde olması; hastalığa ait öykü, süre, obsesif-kompulsif belirtilerin türü ve şiddetlerinin değerlendirilmemiş olması; hastaların iç görü düzeylerinin bilinmiyor olması; OKB'ye eşlik eden eksen I ve II bozukluklarının dışlanmamış olması çalışmamızın temel kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda, SSGİ'ne yeterli cevap vermemiş OKB hastalarında daha önce plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış, göreceli olarak yan etki profili daha az olan aripiprazol ile güçlendirme tedavisinin klomipramin ve bupirona ile güçlendirme tedavisine göre ölçek puanlarını düşürmede daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bu

çalışma, OKB’de SSGİ’ne aripiprazol, klomipramin ve buspironun güçlendirme tedavisini ülkemizde kıyaslayan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Obsesif kompulsif bozukluk etiyolojik olarak farklılık gösterebildiğinden farklı tedavi yaklaşımlarını gereksinim duyulmaktadır. Hastalığın altında yatan fizyopatolojik yolak ve mekanizmaların aydınlatılması hastalığın daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı gibi yeni tedavi seçeneklerinin de ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(12):1094-9.
2. Zohar J, Kindler S. Serotonergic probes in obsessive compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 1992;7(S1):39-40.
3. Pallanti S, Hollander E, Goodman WK. A qualitative analysis of nonresponse: management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(14):6-10.
4. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, Pato M, Stein D, Zohar J, International Treatment Refractory OCD Consortium. Treatment nonresponse in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;5:181-91.
5. Rauch SL, Jenike MA. Management of patients with obsessive compulsive disorder: concepts and strategies, in Current Insights in Obsessive Compulsive Disorder. Hollander E, Zohar J, Marazatti D, Oliver B (eds). John Wiley and Sons Ltd 1994; p. 227-44.
6. Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: Methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(3):400-12.
7. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı’ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2014.
8. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, I: Development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-11.
9. Karamustafaloğlu KO, Üçışık AM, Ulusoy M, Erkmen H. Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği’nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Bursa Savaş Ofset, s. 86. 1993.
10. Guy W. Clinical global impressions. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD; 1976; p.218-21.
11. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1989;32:50-5.
12. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği: değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Turk Psikiyatri Derg* 1998;9:114-7.
13. Soomro GM, Altman DG, Rajagopal S, Oakley Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD001765.
14. Math SB, Janardhan Reddy YC. Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Clin Pract* 2007;61:1188-97.
15. Selvi Y, Atli A, Aydın A, Besiroglu L, Ozdemir P, Ozdemir O. The comparison of aripiprazole and risperidone augmentation in selective serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder: a single-blind, randomised study. *Hum Psychopharmacol* 2011;26(1):51-7.
16. Jacobsen FM. Possible augmentation of antidepressant response by buspirone. *J Clin Psychiatry* 1991;52:217-20.

17. Berlin HA, Koran LM, Jenike MA, Shapira NA, Chaplin W, Pallanti S, Hollander E. Double-blind, placebocontrolled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2011;72(5):716-21.
18. Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neurotherapeutics* 2006;3(1):69-81.
19. Stewart SE, Jenike EA, Hezel DM, Stack DE, Dodman NH, Shuster L, Jenike MA. A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(1):34-9.
20. Kar SK. Melasma: A rare adverse effect of clomipramine. *Indian J Pharmacol* 2006;48(4):453-4.
21. Karamah WK, Khani M. Intravenous clomipramine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19(2). pii: pyv084.
22. Diniz BJ, Shavitt RG, Fossaluza V, Koran L, Pereira CA de Bragança, Miguel EC. A double-blind, randomized, controlled trial of fluoxetine plus quetiapine or clomipramine versus fluoxetine plus placebo for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacology* 2011;31(6):763-8.
23. Pallanti S, Quercioli L, Paiva RS, Koran LM. Citalopram for treatment resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999;14:101-6.
24. Muscatello MRA, Bruno A, Pandolfo G, Micò U, Scimeca G, Romeo VM, Santoro V, Settineri S, Spina E, Zoccali RA. Effect of aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors or clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:174-9.
25. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:794-801.
26. Storch EA, Goddard AW, Grant JE, De Nadai AS, Goodman WK, Mutch PJ, Medlock C, Odlaug B, McDougle CJ, Murphy TK. Double-blind, placebo-controlled, pilot trial of paliperidone augmentation in serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(6):e527-32.
27. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, Gorbis E, Maidment KM, Saxena S. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: A placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):565-8.
28. Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, Muller JE, van Ameringen M, Stein DJ. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry* 2005;5:5
29. Sayyah M, Sayyah M, Boostani H, Ghaffari SM, Hoseini A. Effects of aripiprazole augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder (a double blind clinical trial). *Depress Anxiety* 2012;29:850-4.
30. Skapinakis P, Papatheodorou T, Mavreas V. Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:79-93.
31. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2006;11:622-32.
32. Kordon A, Wahl K, Koch N, Zurowski B, Anlauf M, Vielhaber K, Kahl KG, Broocks A, Voderholzer U, Hohagen F. Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitors in patients with severe obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:550-4.
33. Maina G, Maina G, Albert U, Ziero S, Bogetto F. Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued? *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:23-8.
34. Markovitz PJ, Stagno SJ, Calabrese JR. Buspirone augmentation of fluoxetine in obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:798-800.