

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TEDAVİSİNDE SERTRALİN İLE KLOMİPRAMİNİN RASTGELE TEK-KÖR KARŞILAŞTIRILMASI*

Dr. A.ERTAN TEZCAN, Dr. MURAT KULOĞLU, Dr. MUSTAFA AY, Dr. FİGEN ÇULHA, Dr. MUSTAFA NAMLI, Dr. MURAD ATMACA

ÖZET

Çalışmamızda obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde sertralin ve klomipraminin etkinlik düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma grubunu Nisan 1995-Nisan 1996 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, yaşları 18-58 arasında değişen ve DSM-III-R tanı ölçütlerine göre obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanısı konulan 76 hasta oluşturmuştur. Hastalar tedavinin ilk haftasında 50 mg/g sertralin veya 75 mg/g klomipramin kullanmak üzere randomize edilmişler ve tedaviye yanıtın yetersiz olduğu düşünülen olgularda dozlar her iki haftada bir 50 ve 75 mg artırılarak günlük maksimum dozlar 150 ve 225 mg'a kadar çıkmıştır. Tedavi etkinlikleri 2,4, 6 ve 8. haftalarda Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOKS), Y-BOKS obsesyon ve kompulsiyon alt ölçekleri, Klinik Global İzleme (KGI), Hamilton Depresyon Değerlendirme ve Udvalget for Kliniske Undersegelser yan etki değerlendirme ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Sekiz haftanın sonunda Y-BOKS skorlarında başlangıca göre %50'nin altında azalma ve KGI skorlarında iki puanlık azalma akut faz tedavisine olumlu yanıt olarak kabul edilmiştir. Sertralin kullananların %89.1'inin, klomipramin kullananların %80'inin tedaviyi tamamladıkları, sertralin kullananların %73.1'inin, klomipramin kullananların %71'inin düzelme ölçütlerine yanıt verdikleri gözlenmiştir. Sertralin OKB tedavisinde klomipramin kadar etkili bulunmuş, klomipramine göre daha iyi tolere edildiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif kompulsif bozukluk, sertralin, klomipramin

SUMMARY

In our study, we have compared the efficacy and safety of 50-150 mg/day of sertraline and 75-225 mg/day of clomipramine in patients with obsessive compulsive disorder, diagnosed according to DSM-III-R criteria. A total of 76 patients, aged between 18-58 years entered an 8-week, single blind controlled study. Efficacy and safety for both drugs was comparable. The efficacy variables were the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) total score, Y-BOCS compulsion and obsession subscores, Clinical Global Impressions (CGI), Hamilton Depression Rating and Udvalget for Kliniske Undersegelser side effect rating scales. Response was defined in the protocol as at least a 50% decrease in Y-BOCS total score from baseline to endpoint in the acute therapy phase (week 8) and an improvement of at least two points in the CGI rating in the acute therapy phase. Acute therapy phase was completed by 85.5% of the patients (89.1% in the sertraline group, 80% in the clomipramine group). Regarding the comparative efficacy, no significant differences between the two treatment groups were found on the Y-BOCS total score, prospectively defined as the main efficacy measure. Overall safety and tolerability were good for both drugs, being slightly better for sertraline.

Key words: Obsessive-compulsive disorder, sertraline, clomipramine

DSM- III-R ve DSM-IV'de anksiyete bozuklukları içinde sınıflandırılan obsesif kompulsif bozukluğun

(OKB) temel özellikleri; kişinin kendi istemi olmadan algıladığı, yineliyici, ısrarcı özellikte, mantıksız olduğunu bildiği halde engelleyemediği, düşünce, dürtü ve imgelerden oluşan obsesyonlar ve bunları etkisiz kılmak ya da yansızlaştırmak için kişinin ken-

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ELAZIĞ
* XXXII. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde serbest bildiri olarak sunulmuştur. 25-28 Eylül 1996, Ankara.

TABLO 1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SOSYODEMOGRAFIK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

	Sertralin (n=41)	Klomipramin (n=24)	İstatistik test t ya da x ²	p
Yaş ortalaması	33.40±8.71	32.90±8.54	t=0.63	0.19
Cinsiyet				
Kadın	28 (%69.6)	17 (%70)	x ² =0.05	0.83
Erkek	13 (%30.4)	7 (%30)		
Medeni durum				
Evlü	29 (%65.2)	18 (%70)		
Bekar	11 (%23.9)	4 (%20)	x ² =0.56	0.75
Dul	1 (%10.9)	2 (%10)		
Sosyoekonomik düzey				
Yüksek	7 (%15.3)	4 (%13.3)		
Orta	22 (%47.8)	17 (%56.7)	x ² =0.58	0.75
Düşük	17 (%36.9)	9 (%30)		
Ortalama hastalık süresi (yıl)	3.84±2.93	3.97±3.04	t=0.32	0.94

* t testi,

** ki-kare testi

dine özgü kesin kurallarını belirlediği, görünümünde bir amaca yönelik olarak katı bir şekilde uygulanan, yineleyici düşünce üretme ve davranış kalıplarından oluşan kompulsiyonlardır (APA, 1987; APA 1994).

Son yıllara kadar toplumdaki prevalansı %0.05 olarak bilinen OKB'un yaşam boyu görülme sıklığının %2-3 arasında olduğu (Karno ve ark, 1988), psikiyatrik bozukluklar içinde madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar, fobiler ve duygulanım bozukluklarından sonra dördüncü sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir (Robins ve ark, 1984; Rasmussen ve Eisen, 1992).

Trisiklik antidepresanlardan klomipramin 1960'lı yılların sonlarında OKB tedavisinde etkin bulunmuştur. Klomipraminin antiobsesyonel etkisinin antidepresan etkisinden bağımsız olduğu ise daha yakın zamanda gösterilmiş, bu etkinin depresyonda ortaya çıkandan daha uzun zaman aldığı, ilk haftalarda bozukluğun hastanın obsesyon ve kompulsiyon yaşadığı sürede azalma ile belirli gerilemenin, yavaş olduğu (Flament ve ark, 1985; Mavisakalian ve ark, 1985; De Veauh-Geiss ve ark, 1989), bu etkinliğin

TABLO 2. TEDAVİ BAŞLANGICINDAKİ Y-BOKS, Y.BOKS OBSESYON VE KOMPULSİYON ALT SKORLARI, HAM-D SKORLARI BAŞLANGIÇ ORTALAMALARI.

	Sertralin (n=41)	Klomipramin (n=24)	İstatistik test	P
Y-BOKS	27.29±5.24	26.25±5.04	t★=-0.79	0.43
Y-BOKS alt obsesyon	14.63±3.39	13.75±3.27	t★=-1.03	0.31
Y-BOKS alt kompulsiyon	12.95±2.96	12.50±2.98	t★=-0.59	0.55
HAM-D	14.00±2.07	14.16±2.37	t★=-0.30	0.77
KGİ	4.78±0.75	4.75±0.67	Z ² =0.42	0.67

*: Student bağımsız örneklem t testi

diğer trisiklik antidepresanlardan farklı olarak klomipraminin potent serotonerjik aktivitesiyle ilişkili ve noradrenerjik metabolitiyle ilişkisiz olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (Mavisakalian ve ark, 1990). OKB'un bu serotonerjik hipotezini izleyerek selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) tedavide kullanılmış ve bir kısmı çift-kör, plasebo veya başka ilaçlarla karşılaştırmalı kontrollü çalışmalarda; zimelidin (Prasad, 1984), fluvoxamin (Perse ve ark, 1987; Goodman ve ark, 1989; Goodman ve ark, 1990) ve fluoksetinin (Pigott ve ark, 1990; Tollefson ve ark, 1994a; Tollefson ve ark, 1994b) etkinlikleri gösterilmiştir. Potent ve selektif bir SSRI olan sertralin'in de geniş, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalarda OKB'da etkinliği gösterilmiştir (Chouinard ve ark, 1990; Geist ve ark, 1995).

Çalışmamızda da OKB tedavisinde davranışsal tedavi olmaksızın, rastgele, tek-kör bir klinik çalışma aracılığıyla sertralin ve klomipraminin karşılaştırmalı etkinlik güvenilirlik düzeylerini test etmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi psikiyatri kliniğine Nisan 1995-Nisan 1996 tarihleri arası başvuran, DSM-III-R tanı kriterlerine göre OKB tanısı konulan, Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOKS) (Goodman ve ark, 1989b) ile; eğer yalnızca obsesyon ve kompulsiyonlardan birisi varsa 10 veya üstünde puan, eğer obsesyon ve kompulsiyonların her ikisi de mevcutsa 16 veya üstünde puana sahip olan ve en azından orta derece şiddette semptom gösteren, Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ) 4 puan veya üzerinde ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (Hamilton, 1967) ile değerlendirilmelerinde 17 puanın altında puan alan, 53'ü kadın, 23'ü erkek toplam 76 hasta rastgele ve tek-kör olarak çalışmaya alınmışlardır.

Hastalarda semptomların en az 2 haftadır devam ediyor olması ve çalışmaya alındıktan önceki 2 hafta içinde başka herhangi bir tedavi almamış olma zorunlulukları vardı. Şizofreni veya bipolar bozukluk öyküsü, halihazırda organik bozukluğu ve major depresyonu olanlar, 18 yaş altındakiler çalışmaya alınmadı. Olgular ilk görüşmede detaylı medikal ve psikiyatrik öykü gözden geçirildikten sonra tedaviye alındı. Fiziksel muayene, EKG, rutin kan biyokimyası ve hemato-

TABLO 3. SERTRALİN VE KLOMİPRAMİN GRUPLARI BAŞLANGIÇ VE 8. HAFTA Y-BOKS, Y-BOKS ALT OBSESYON VE KOMPULSİYON SKORLARI, HAM-D, KGİ SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

	Sertralin (n=41)				Klomipramin (n=24)			
	Başlangıç	8.hafta	t*	p	Başlangıç	8. hafta	t*	p
Y-BOKS	27.29±5.24	14.02±4.72	18.15	<0.001	26.25±5.04	13.75±5.10	12.55	<0.001
Y-BOKS ob.	14.63±3.39	7.51±3.17	12.74	<0.001	13.75±3.27	7.25±2.70	10.91	<0.001
Y-BOKS komp.	12.95±2.96	6.51±2.65	14.31	<0.001	12.50±2.98	6.50±2.93	10.28	<0.001
HAM-D	14.00±2.07	7.41±4.14	9.46	<0.001	14.16±2.37	8.29±3.26	8.04	<0.001
KGİ**	4.78±0.75	2.64±1.60	-5.08	<0.001	4.75±0.67	2.37±1.34	-4.01	<0.001

*: Student bağımlı örneklem t testi

KGİ★★: Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır (z=-5.08 ve -4.01)

BULGULAR

Sosyodemografik özellikler

Çalışmaya alınan toplam 76 hastanın 11'i çalışmayı tamamlamadıklarından değerlendirilmeden çıkarıldı ve çalışmamız tedaviye katılan hastaların 65'i (%85.5) tarafın-

TABLO 4. SERTRALİN VE KLOMİPRAMİN GRUPLARI 8. HAFTA Y-BOKS, Y-BOKS ALT OBSESYON VE KOMPULSİYON SKORLARI, HAM-D, KGİ SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.

	Sertralin (n=41)	Klomipramin (n=24)	İstatistik test t'ya da z**	P
Y-BOKS	14.02±4.72	13.75±5.10	t=0.41	0.39
Y-BOKS ob.	7.51±3.17	7.25±2.70	t=-0.76	0.72
Y-BOKS komp.	6.51±2.65	6.50±2.93	t=-0.19	0.85
HAM-D	7.41±4.14	8.29±3.26	t=0.63	0.53
KGİ	2.64±1.60	2.37±1.34	z=-0.51	0.77

*: Student bağımlı örneklem t testi

** : Wilcoxon işaret testi

lojik testler de başlangıçta tüm hastalarda gözden geçirildi, vücut ağırlıkları kaydedildi, bu çalışma için tarafımızdan hazırlanmış sosyodemografik bilgi formları dolduruldu. Hastalar 8 hafta süreyle sertralin (n=46) veya klomipramin (n=30) tedavisi verilme üzere iki ayrı gruba ayrıldı ve sertralin 50 mg/g veya klomipramin 75 mg/g başlandı. tedaviye yanıtın yetersiz olduğu düşünülen olgularda dozlar her iki haftada bir sertralin 50 mg artırılarak 150, klomipramin 75 mg artırılarak günlük haftada bir sertralin 50 mg artırılarak 150, klomipramin 75 mg artırılarak günlük maksimum 225 mg'a çıkıldı. Tedavi etkinliği 2, 4, 6 ve 8. haftalarda Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOKS), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ) ölçekleriyle, yan etkiler Udvalget for Kliniske Undersegelser (UKU) (*Lingjaerde ve ark, 1987*) yan etki değerlendirme ölçeğiyle değerlendirildi.

Çalışmamızda temel etkinlik ölçütü Y-BOKS idi. İkincil etkinlik değişkenleri Y-BOKS kompulsiyon ve obsesyon alt skorları, KGİ, Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ve klinik gözlemdi. Akut faz tedavisi sırasında (8 hafta) ilk ve son Y-BOKS skorlarında en az %50'lik azalma ve KGİ de en az 2 puanlık bir düzelme tedaviye yanıt olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesi için SPSS Microsoft Windows 6.0 istatistik paket programından faydalanarak Student t, Student bağımlı ve bağımsız örneklem t, ki-kare ve Wilcoxon işaret testleri yapıldı.

dan tamamlandı. Sertralin kullanan hastaların 41'i, klomipramin kullanan hastaların 24'ü akut faz tedavi süresi olarak kabul ettiğimiz 8 haftalık süreyi tamamladılar.

Klomipramin tedavisini tamamlayan grubun 28'i (%69.6) kadın, 13'ü (%30.4) erkekti; yaş ortalaması 33.40±8.71 yıl, ortalama hastalık süresi 3.84±2.93 yıl idi.

Sertralin tedavisini tamamlayan grubun 17'si (%70) kadın, 7'si (%30) erkekti; yaş ortalaması 32.90±8.54 yıl, ortalama hastalık süresi 3.97±3.04 yıl idi.

Tedaviyi tamamlayarak değerlendirmeye alınan hastaların tedavi gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı, hastalık süresi, sosyoekonomik özellikleri arasında istatistiksel bir farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo 1).

Tedavi etkinliği

Her iki grup içinde, akut faz tedavisindeki Y-BOKS, Y-BOKS obsesyon ve kompulsiyon alt skorları, HAM-D, KGİ skorları başlangıç ortalamalarında tedavi grupları arasında bir fark olmadığı belirlenmiştir (Tablo 2).

Sekiz haftalık tedavi sonrası tedaviye devam eden hastalarda (Sertralin grubunda 41 hasta, klomipramin grubunda 24 hasta) tedavi etkinliği değerlendirildi. İlk görüşme ile 8. haftadaki değerlendirme arasında Y-BOKS skorlarında en az %50 azalma ve KGİ'de en az 2 puan azalma tedaviye pozitif yanıt olarak kabul edildi. Sertralin kullanan hastaların 30'unun (%73.1), klomipramin kullanan hastaların 17'sinin (%71) tedaviye pozitif yanıt verdikleri saptandı. Çalışmamızda her iki grubun da önce 1. ve 8. hafta Y-BOKS, Y-BOKS obsesyon ve kompulsiyon alt skorları, KGİ ve HAM-D skorları da karşılaştırıldı. Her iki ilacın da obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde etkinlikleri belirlendi (p<0.001) (Tablo 3).

Takiben iki grubun 8. hafta Y-BOKS, Y-BOKS obsesyon ve kompulsiyon alt skorları, KGİ ve HAM-

TABLO 5. YAN* ETKİ SIKLIĞININ TEDAVİ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI

Yan etkiler	Sertralin (n=41)		Klomipramin (n=24)	
	n	%	n	%
Tremor	1	2.4	5	20.8
Uyku süresinde azalma	1	2.4	1	4.2
Ağız kuruluğu	-	-	19	79.2
Bulantı	6	14.6	11	45.8
Diare	3	7.3	-	-
Konstipasyon	-	-	9	37.5
Baş dönmesi	-	-	6	25
Görme bozukluğu	-	-	8	33.3
Taşikardi	-	-	4	16.7
Terleme	4	9.7	16	66.7
Kilo artışı	1	2.4	21	87.5
Kilo kaybı	16	39	1	4.2
Erektıl disfonksiyon	1	2.4	3	12.5
Başağrsı	7	17.1	2	8.3

* Bazı hastalarda birden fazla yan etki ortaya çıkması nedeniyle yan etki oranı %100'ün üzerindedir.

D skorları birbirleriyle karşılaştırıldı. Her iki ilacın da obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde birbirlerine üstünlüğü olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) (Tablo 4).

Yan etkiler

Akut tedavi fazında her iki tedavi grubunda da yan etki görülmüştür. Sertralin kullanan hastaların 8'i (%19.5), klomipramin kullanan hastaların 21'i (%87.5) yan etkiler bildirmişlerdir. Yan etkiler nedeniyle sertralin kullanımına ara verilmemiştir. Klomipramin kullanan ve ağız kuruluğu, aşırı terleme, idrar tutukluğu ve konstipasyon tanımlayan üç (%10) hastanın ilaçları yan etkileri nedeniyle kesilmiştir. İlaçlara ait belirtilen yan etkiler tablo 5'de özetlenmiştir.

Sertralin kullanan ancak tedaviye devam etmeyen beş, klomipramin kullanan ve tedaviye devam etmeyen diğer iki olgunun da tedaviye devam etmeyen nedenleri, yan etkileri nedeniyle ilaçlarını kesip kesmedikleri ise belirlenememiştir. Sekiz hafta sonunda klomipramin ile tedavi edilen hastaların kilolarında ortalama 2.63 ± 0.69 kg artış, sertralin alan hastaların kilolarında 1.8 ± 0.32 kg azalma saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($t=3.69$, $p<0.01$).

TARTIŞMA

OKB'a ikincil depresyonun eşlik edebileceği göz önünde bulundurularak, depresif hastaların ekarte edildiği kontrollü çalışmalarda plasebo etkisi primer

etkinlik skalasında %5 bir değişiklik civarında bildirilmiş (Montgomery, 1989; De Veugh-Geiss ve ark, 1989) ancak son yapılan bir çalışmada plasebo yanıtı oranı daha yüksek bulunmuştur (Montgomery ve ark, 1993). Plasebo yanıtındaki bu artışın nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte hiçbir çalışmada major depresyonda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda genel olarak gözlenen %30 oranındaki plasebo yanıtı OKB'da gözlenmemiştir (Reimberr ve ark, 1990; Heiligenstein ve ark, 1993).

Çalışmamızda gerçek etkiyi plasebo grubunun olmayışına bağlı olarak değerlendirmek zor olsa da, her iki ilacın plasebo kontrollü çalışmalarda OKB'da daha önce etkinlikleri gösterilmiştir (Yaryura-Tobias ve ark, 1976; Flament ve ark, 1985; Mavisakalian ve ark, 1985; Greist ve ark, 1995).

Karşılaştırmalı etkinlik konusunda Y-BOKS toplam skorlarında iki tedavi grubu arasında önemli farklılık gözlenmedi. Benzer şekilde KGİ ve HAM-D ölçeği gibi sekonder etkinlik değerlendirmelerinde de iki tedavi grubu arasında önemli farklılık gözlenmedi. Klomipramin ağız kuruluğu, terleme ve konstipasyon gibi antikolinergik yan etkiler ve kilo alımı gösterdi. Çalışmamızda klomipramin ile tedavi edilen hastalarda antikolinergik yan etkiler daha sık görüldü ve üç (%10) hastada ilaç kesildi. Bu oran literatürde %16-17 olarak bildirilmiştir (Jenike ve ark, 1990; Yargıç ve ark, 1995). Tolerabilite sertralinde daha iyiydi. Hastaların bildirdikleri yan etkiler literatürle uyumlu idi (Doogan, 1991; Reimberr ve ark, 1991).

Çalışmamızda sertralinin yan etki ve etkinlik profilleriyle OKB hastaları için birinci seçenek tedavi olarak uygun olabileceği kanaatine vardık. Çalışmamızda sertralin için %73.1, klomipramin için %71 tedaviye yanıt, bu ilaçların OKB'lu bireylerin %65-80'ine etkili olduğunu bildiren literatür ile uyumludur (Greist, 1990; Greist ve ark, 1995). Çalışmamızın uzun süreli etkinliklerinin gösterilmesine ihtiyaç vardır ve bu nedenle akut tedavi fazı sonrası verilerin değerlendirilmesi gayesiyle hastaların çalışmanın planlandığı 8. haftadan sonra aylık kontrolleri çalışmamızın hazırlandığı dönemde halen devam etmekteydi. Sekizinci hafta sonunda tedaviye yanıt vermeyen olgularda sertralin 200 mg/g, klomipramin 300 mg/g'e çıkılmıştı.

KAYNAKLAR

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statisti-

- cal Manual of Mental Disorders (Third Edition-Revised). Washington D.C, American Psychiatric Association, 1987.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition). Washington D.C, American Psychiatric Association, 1994.
- Chouinard G, Goodmann W, Greist JH. results of a double blind serotonin uptake inhibitor sertraline in the treatment of obsessive compulsive disorders. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 279-284.
- De Veugh Geiss J, Landau P, Katz R. Treatment of obsessive compulsive disorder with clomipramine. *Psychiatr Ann* 1989; 19: 97-101.
- Doogan DP. Toleration and safety of sertraline: experience worldwide. *Int Clin Pharmacol* 1991; 6 (Suppl): 47-56.
- Flament MF, Papoport JL, Berg CJ, ve ark. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: a double blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 977-983.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, ve ark. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 36-44.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, ve ark. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale I: development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1006-1011.
- Goodman WK, Price LH, Delgado PL, ve ark. Specificity in the treatment of obsessive-compulsive disorder: comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 577-585.
- Greist JH, Chouinard G, Duboff E, ve ark. Double-blind parallel placebo comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 289-295.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6: 278-296.
- Heiligenstein JH, Tollefson GD, Faries DE. A double-blind trial of fluoxetine 20 mg and placebo in outpatients with DSM-III-R major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 247-251.
- Jenike MA, Baer L, Greist JH. Clomipramine versus fluoxetine in obsessive compulsive disorder: a retrospective comparison of side effects and efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 122-124.
- Karno B, Goldin JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five U.S. communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 49: 1094-1099.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, ve ark. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross sectional study of side effects in neuroleptic treatment patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76 (suppl 334): 81-94.
- Mavisakalian M, Turner SM, Michelson L, Jacob R. Tricyclic antidepressants in obsessive compulsive disorder. Antioptional or antidepressant agents? II. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 301-306.
- Mavisakalian M, Jones B, Olson S, Perel JM. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder: clinical response and plasma levels. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 261-268.
- Montgomery SA. Clomipramine in obsessional neurosis: a placebo controlled trial. *Pharm Med* 1980; 1: 189-192.
- Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, ve ark. A double blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychopharmacol* 1993;3: 143-152.
- Perse TC, Greist JH, Jefferson JW, ve ark. Fluvoxamine treatment of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1543-1548.
- Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, ve ark. A double blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive compulsive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 11-18.
- Prasad A. A double blind study of imipramine versus zimelidine in treatment of obsessive compulsive neurosis. *Pharmacopsychiatry* 1984; 17: 61-62.
- Rasmussen SA, Eisen JL (1992) Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 51 (Suppl. 1): 10-14.
- Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK, ve ark. Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo and amitriptyline controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl. B): 18-27.
- Tollefson GD, Birkett M, Koran L, Genduso L. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 559-567.
- Tollefson GD, Rampey AH Jr, Potvin JH. Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Suppl. 10): 69-76.
- Yargıç Lİ, Enderer M, İmre H, ve ark. Obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastalarda fluvoxamin ve klomipraminin rastgele tek-kör karşılaştırılması. *nöropsikiyatri Arşivi* 1995; 32: 70-75.
- Yaryura-Tobias JA, neziröglü F, Bergman L. Clomipramine for obsessive neurosis: an organic approach. *Curr Ther Res* 1976; 20: 541-547.