

Tedaviye Dirençli Obsesif Kompulsif Bozukluklar ve Başaıkma Stratejileri

Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU

ÖZET

Obsesif kompulsif bozuklukta direnç kavramı, dirençte etkili olabilecek faktörler, etkili farmakoterapötik ve kognitif-davranışçı tedaviler gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler:

Düşünen Adam; 1999, 12 (1): 12-16

SUMMARY

The concept of resistance, the factors influencing resistance in obsessive compulsive disorder and efficient pharmacotherapeutic and cognitive behavioral approaches have been reviewed.

Key words:

GİRİŞ

Geçen 10 yıl içerisinde obsesif kompulsif bozukluğun anlaşılması ve tedavisiyle ilgili bilgilerimizde belirgin bir artış olmuştur. Bilimsel ilginin artmasıyla birlikte gizli kalan birçok nokta açığa çıkmaya başlamıştır. Bu doğrultuda obsesif kompulsif bozukluğun daha önce düşünülenenden çok daha sık olduğu ve hayat boyu yaygınlığının % 2 civarında olduğu öne sürülmüştür^(1,2).

Obsesif kompulsif bozuklukla ilgili farkındalığın artması etkin yeni tedavi yaklaşımlarını bütünleştirmiş, fakat tüm bunlara rağmen tedaviye dirençli olgularla da karşı karşıya gelinmektedir. Obsesif kompulsif bozuklukta, diğer anksiyete bozukluklarına göre plasebo yanıtının düşük olması da bu bozukluğun dirençli doğasına işaret etmektedir⁽³⁾.

Bunun yanısıra panik bozukluk ve depresyona göre tedavi cevabı alınması daha uzun süreli farmakote-

rapi gerektiği de bildirilerek gene tedaviye yanıt alınmasının güçlüğüne işaret edilmektedir⁽⁴⁾.

Tedaviye dirençli kavramının obsesif kompulsif bozuklukta ne anlama geldiğini dikkatle tanımlamak gerekir (Rauch ve Jenike 1994). 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 davranış tedavisi olarak uygulanan yüzleştirme ve cevap engellenmesi teknikleridir.

İlk aşama tedavisinin ayrıntılarına yazının daha sonraki bölümlerinde değinilecektir. Tatminsiz yanıtla ne kastedildiği de açıklanması gereken diğer bir önemli noktadır. Obsesif kompulsif bozukluğu değerlendirilmede kullanılan ölçeklerden Yale-Brown Obsesif Kompulsif Değerlendirme Ölçeği klinik düzelmeyi ölçmeye duyarlı olup 1993 yılında Kara-

Tablo 1. İlk aşama tedavisi

Öneri	Doz (mg/gün)	Süre
Klomipramin	300	10 hafta ve üzeri
Fluoksetin	80	10 hafta ve üzeri
Fluvoksamin	300	10 hafta ve üzeri
Sertralin	200	10 hafta ve üzeri
Paroksetin	40	10 hafta ve üzeri
Yüzleştirme ve cevap engellenmesi		20 hafta ve üzeri

mustafaloğlu ve ark. tarafından Türkçeye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış bir ölçektir (6). Maksimum skoru 40 olan bu ölçekle, tedavi edilmiş obsesif kompulsif bozukluk vakaları 20-35 civarında puan alırlar (7). Tatminsiz yanıt bu ölçekle en az 12 puan almak veya toplam skorda % 25'den daha az bir düzelmeye göstermek olarak tanımlanabilir (Goodman ve Price).

Obsesif kompulsif bozuklukta ilk aşama tedavisi

Serotonerjik ajanlarla farmakoterapi, yüzleştirme ve cevap engellenmesi tekniğinden oluşan tedaviler obsesif kompulsif bozuklukta etkinliği gösterilmiş tedavilerdir (8). İlk aşama tedavisinde önerilen yöntem veya ajanlar ve en az uygulanması gereken zaman birimi Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tedaviye dirençli obsesif kompulsif bozukluğun yaygınlığını tesbit etmeye yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalardan hiç tedaviye başvurmamayanlar, tedaviye başvuran fakat ilk aşama tedavisini tamamlamayanlar ve başta davranış tedavisi bölümü olmak üzere ilk aşama tedavisini rededenler söz konusu olabileceğinden tedaviye dirençli obsesif kompulsif bozukluk konusunda kesin bir rakam elde etmek çok güçtür. Fakat serotonerjik ajanlarla yapılan çalışmalarda % 40 hastanın monoterapiye dirençli olması tedavi cevabında dikkate alınması gereken bir noktadır (8).

Tedaviye dirençli hastalarda neler gözönüne alınmalıdır?

Obsesif kompulsif bozukluk tanısının doğru konulması gerekmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk olmadığı halde yanlış olarak obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan hastalar antiobsesyonel farmakoterapi ve davranış tedavisinden fayda görmezler (9).

Hezeyanlarla seyreden psikotik hastalıklar, girici düşünceler ve stereotiplerle seyreden organik akıl bozuklukları, davranış bozuklukları ve hudut kişilik bozukluğu, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı, diğer anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları (özellikle ruminasyonlarla olan), impuls kontrol bozuklukları, yeme bozuklukları ve obsesif kompulsif kişilik bozuklukları yanlışlıkla obsesif kompulsif bozukluk tanısı alabilir (5).

Antiobsesyonel farmakoterapi uygulamasında ilk aşama tedavisinde yer alan bir farmakoterapötik ajan seçilmeli; ajanı yeterli süre ve doz kullanıp kullanmadığı değerlendirilmelidir. Eğer ajan kesildi ise bu ajan etkisiz olduğu için mi, ya da yan etkilerinin tolere edilmesinde güçlük olduğu için midir sorularının cevabı tayin edilmelidir. Davranış tedavisi uygulanması en az 20 seans yapılmış olmalıdır ve sık aralıklarla uygulanmalıdır.

Duygudurum bozuklukları, diğer anksiyete bozuklukları, organik akıl bozuklukları, madde kötüye kullanımı, obsesif kompulsif spektrum bozuklukları ve kişilik bozuklukları obsesif kompulsif bozuklukla komorbidite gösterebilir. Obsesif kompulsif bozukluk semptomları eşlik eden diğer psikiyatrik durumlar tedavi edilmediğinde sıklıkla tedaviye yanıtızsızdır (10).

Aile ve çevre ilişkileri obsesif kompulsif bozukluklu hastalarda çok önemlidir. Aile bireylerinin tedaviye yaklaşım biçimlerinde hastanın obsesyon ve kompulsiyonlarına uyumlu davranışları tedaviye dirençli artırılabilir (11). Mevcut ve geçmiş taciz öyküsü de obsesif kompulsif bozuklukta düşünülenden yaygın bulunmuş olup travmaya maruz kalmak çevreyle ilişkileri etkileyecek ve çözümlenmemesi durumunda tedaviye direnç katkıda bulunacaktır (12).

Sadece obsesyonu olan hastalar, obsesyon ve kompulsiyonlarla ilgili aşırı değerlendirilmiş fikirlerin mevcudiyeti, primer obsesif yavaşlık gibi tablolarda obsesif kompulsif bozuklukta tedaviye direnç katkıda bulunabilir (13).

Farmakolojik tedaviler

Obsesif kompulsif bozuklukların birinci aşama farmakoterapisinde serotonin geri alım inhibitörleri ilk

plandadır. Trisiklik bir serotonin geri alım inhibitörü olan klomipramin ve seçici geri alım inhibitörleri olan fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertraline bu listede yer alırlar. SSRI'lar OKB tedavisinde tek ajan olarak kullanıldıklarında % 50-60 başarı gösterirler⁽⁸⁾. Klomipramin serotonerjik olmayan reseptörlere de afinite gösterdiğinden yan etkileri daha fazla görülür⁽¹⁴⁾.

Bunun yanısıra, en çok kullanılmış antiobsesyonel ajan olarak antiobsesyonel etkisi en iyi bilinen ilaç olduğu kabul edilebilir⁽¹⁵⁾. Birinci aşama tedavisinde SSRI optimal dozlarda en az 12 hafta kullanılmaktadır. Bir SSRI başarılı olmazsa başka bir SSRI denir. Kullanılacak 3 değişik ajandan birinin klomipramin olması önerilmektedir. 3 ajan da sırasıyla başarısız olursa daha sonra izah edilecek olan farmakolojik stratejiler düşünülür.

Güçlendirme stratejileri

Serotonerjik ajanlar

Fenfluramin: Amfetamin analogudur. Serotonin salınımı yapan ve geri alımını inhibe eden bir ajandır. Günde 30-45 mg eklendiğinde faydalı olduğu bildirilen olgular mevcuttur. Kulak çınlaması ve seksüel impulsivite yan etkisidir⁽¹⁶⁾.

Triptofan: Günde 3000-9000 mg L-triptofan ilavesiyle klinik düzelmeye gösteren olgular bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

Buspiron: Kısmi 5-HT_{1A} agonistidir. 30 mg/gün dozunda en az 8 hafta süreyle kombine edilmelidir. 8 haftadan daha kısa süreli tedavi programı fayda sağlamamaktadır⁽¹⁸⁾.

SSRI'ların kombinasyonu

Farklı SSRI'ların kombinasyonu denenmiştir. Klomipramin tedavisine dirençli OKB vakalarına SSRI eklendiğinde olumlu yanıt bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Bu tarz kombinasyonlardan SSRI'ların klomipraminin kan düzeyini çok artırdığı unutulmamalıdır⁽²⁰⁾.

MİZAÇ DÜZENLEYİCİLERİ

- Lityum

Hermesh ve ark.⁽²¹⁾ 1990'da klomipramine lityum ilavesinin obsesif kompulsif semptomatolojiyi düzeltmede OKB hastalarına lityum ilavesinin plasebodan etkili olmadığını gösterdi. Lityum augmentasyonun etkili olduğunu bildiren olgu yayınları olmakla birlikte mevcut veriler lityum augmentasyonunu çok ümit verici göstermemektedir.

-Karbamazepin ve valproik asit

Nörolojik anormalite ve impulsivitenin ön planda olduğu vakalarda önerilmektedir⁽²³⁾.

DOPAMİN BLOKERLERİ

Pimozid, haloperidol ve risperidone gibi ajanlar kullanılır. Mc Dougle ve ark. bu konuda ilk formel çalışmayı 1990'da gerçekleştirmiş ve 2 mg pimozid ilavesiyle olumlu yanıt almışlardır⁽²⁴⁾. Jacobsen ve ark.⁽²⁵⁾ 1995'de 1-6 mg arasında dozlarda risperidone ilavesiyle olumlu yanıt almışlardır. Dopamin blokerleri tik bozukluğu, vücut dismorfik bozukluğu veya trikotilomanisi mevcut hastalarda etkisini göstermektedir⁽²⁶⁾.

MONOTERAPİLER

DİĞER FARMAKOLOJİK AJANLAR

• MAOI

İnatçı OKB hastalarında irreversibl MAOI alınan yanıt bilinmemektedir. 1992'de yapılan bir kontrollü çalışmada fenelzin-klomipraminle karşılaştırılmış ve benzer etkinlikte oldukları saptanmıştır⁽²⁷⁾. Moklobemidin ise sadece simetromanisi olan OKB'lerde etkili olabileceği saptanmıştır.

• VENLAFAKSİN

İnatçı OKB'lerde etkinliği bilinmemektedir. 1996'da yapılan kontrollü çalışmada OKB için plasebodan anlamlı derecede etkili bulunmuştur.

• BUSPİRON

Kısmi 5-HT_{1A} agonistidir. Tek başına kullanıldığı kontrollü çalışmaların bazılarında etkili bulunmuştur⁽²⁸⁾.

• LİTYUM

Tek başına OKB tedavisinde etkisizdir. Manik depresif alt grubu hastalarda etkili olabilir⁽⁹⁾.

• KLONİDİN

OKB monoterapisinde bilhassa güç tolere edilen ataksi ve sedasyon yan etkileri sebebiyle etkisiz bulunmuştur (5).

• KLONAZEPAM

GABA'erjik benzodiazepindir. Anksiyolitik etkisinin yanısıra serotonerjik sisteme etkilidir. 0.5 mg'dan başlayıp antiobsesyonel kullanımda 5 mg'a çıkılabilir. Klinik etkisi erken çıkar ve SSRI'ları tolere edemeyen hastalarda iyi bir alternatiftir (29).

• PSİKOSTİMÜLANLAR

İnatçı OKB'lerde kullanılabilir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve impulsivite gösteren hastalarda kullanılabilir (10). Kronik amfetamin ve metifenidat kullanımı OKB hastalarında ritüel ve OKB benzeri semptomları provoke edebilir (30).

• IV KLOMİPRAMİN

350 mg/gün kadar infüzyonları 14 kez tekrarlanır. Oral tedaviye göre etkili bulunmakla birlikte kontrollü çalışma yoktur (31).

• ANTIANDROJENLER

Antiandrojenlerin etkili olduğunu bildiren olgu yayınları mevcuttur. Feminizan etkileri erkeklerde kullanımı kısıtlar. İleri araştırmalar gereklidir (9).

• TRAZODON

Zayıf SSRI 5-HT2 antagonisti. SSRI dirençli olgularda yüksek dozlarda etkinliği bildirilmiştir (32).

DİĞER AUGMENTASYON STRATEJİLERİ

- Klonidin: OKB ve Tourette sendromlu hastalarda kullanılmıştır. Augmentasyon için klomipramine 0.25-0.75 mg dozunda eklenmiş ve etkili bulunmuştur (5).

- Clonazepam: OKB ve tik bozukluğu olan hastalarda etkili olabilir (10).

Davranış tedavisi

Obsesif kompulsif bozuklukta davranış tedavisinin etkinliği değişik çalışmalarla gösterilmiştir (33). Davranış tedavisinde tedaviye direnç hasta veya tedavi eden hekimden kaynaklanmaz. Davranış tedavisi fikrine direncin sonucudur.

Davranış tedavisine dirençle başa çıkmanın en önemli yönlerinden biri eğitimidir. Klinisyen davranış tedavisini iyi bilmelidir. Hastaya yüzleştirme ve cevap engellemesi tekniği iyice anlatılmalı daha önce uygulanmış popülasyonla karşı karşıya getirilmelidir. Bu konuda yazılmış broşürler varsa yarıdında etkili olabilir.

Aileden bir bireyin koterapist olması tedavide çok etkilidir. Ailede oluşmuş patolojik düzenekler de değiştirilmelidir. Bazı davranış tedavilerinin belirli ortamlarda gerçekleştirilmesi gerekebilir (34).

Kirlilik obsesyonu ve temizleme kompulsiyonu olan hastalar davranış tedavisi için çok uygundur. Kontrol etme kompulsiyonu olanlar davranış tedavisine güç yanıt verirler (35).

Kognitif tedavi

Obsesif kompulsif bozuklukta kognitif tedaviler primer olarak emosyonel ve anksiyete bozukluklarına yaklaşımdan temellerini alırlar. OKB'nin anksiyete komponentinin hastalarının hatalı inançlarının değiştirilmesiyle yeniden uyarlanması temel alınır. Birçok obsesyon ve kompulsiyonda kognisyonlar aracı olmakla birlikte vurma, dokunma ve sayma gibi bazı kompulsiyonlarda bu durum söz konusu değildir.

OKB'li hastalar tehlikenin oluşma ihtimalini veya tehlikenin sonuçlarını abartılı olarak algılayabilir. Hasta benzer şekilde sorumluluk düzeyini veya sorumluluklarının sonucunu abartılı olarak algılayabilir. Bu hatalı önseziler sonrasında anksiyete ortaya çıkar ve birey anksiyeteden kaçır mak için obsesif kompulsif davranışlar sergiler (36).

Kognitif yaklaşımın etkinliğini test eden çalışma sayısı çok azdır. Kognitif tedavilerle ilgili ilk çalışma 1980'de Emmelkamp tarafından yapılmıştır (37). 1988'de Emmelkamp kognitif tedavileri yüzleştirme kadar etkili bulmuştur (38). 1991'de Emmelkamp ve Beens (39) kognitif tedavilerle davranış tedavileri arasında fark bulamamıştır. Her iki tedavinin de birlikte uygulanmasıyla, davranış tedavisinin tek uygulanması da farklılık göstermemiştir. Kognitif tedavi alan hastalarda irrasyonel düşünceler daha fazla azalmıştır.

Sonuç olarak, obsesif kompulsif bozuklukta tedaviye dirençle karşılaştığımızda değişik alternatifler söz konusudur. Tanı, komorbidite, aile çevresi ve sosyal çevre gözönüne alınarak farmakoterapiler, kognitif ve davranışçı tedavilerin uygun kombinasyonu tedavide düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Karno M, Golding JM, Sorensen SB, et al: The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 45:1094-99, 1988.
2. Robins JN, Helzer JE, Wrissman MM, et al: Lite time prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 41:949-58, 1984.
3. Mavissakallion MR, Jones B, Olson S: Absence of placebo response in obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 178:268-70, 1990.
4. Lenike MA: Management of patients with treatment resistant obsessive compulsive disorder, in *Current Treatments of Obsessive Compulsive Disorder*. Pato MT, Zohor J (eds). Washington DC, American Psychiatric Press 1991; p.135-55.
5. Rauch SL, Jenike MA: Management of patients with obsessive compulsive disorder: concepts and strategies, in *Current Insights in Obsessive Compulsive Disorder*. Hollander E, Zohor J, Marazatti D, Oliver B (eds). John Wiley and Sons Ltd 1994; p.227-44.
6. Karamustafahoğlu O, Üçışık M, Ulusoy M, Erkmen H: Y-BOCS ölçeği güvenilirlik geçerlik çalışması. 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi Kitabı. 1993; s.23.
7. Goodman W, Price L: Assessment of severity and change in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Clin North Am* 4:861-69, 1992.
8. Goodman WK, Mc Dougle CJ, Price LH: Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 53(Suppl): 29-37, 1992.
9. Aronowitz BR, Hollander E: Treating the treatment resistant patient. In *Obsessive Compulsive Spectrum Disorders*. Edited by den Boer JA, Westenberg HGM. Amsterdam, Syn-thesis Publishers 1992; 151-68.
10. Hollander E, Wong C: Developments in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Primary Psychiatry* 2:1-24, 1995.
11. Mehta M: A comparative study of family based and patient based behavioral management in obsessive compulsive disorders. *Br J Psychiatry* 157:133-35, 1990.
12. Stein MB, et al: Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety in a community sample. *Am J Psychiatry* 153:275-77, 1996.
13. Foa EB: Failure in treating obsessive compulsive. *Behav Res Therapy* 17:169-76, 1979.
14. Pigott TA, Pato MT, et al: Controlled comparison of clomipramine and fluoxetine in the treatment obsessive compulsive disorder: behavioral and biological results. *Arch Gen Psychiatry* 47:926-32, 1990.
15. Clomipramine Cellaborettime Study Group: Clomipramine in the treatment of patients with obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48:730-38, 1991.
16. Hollander E, Liebowitz MR: Augmentation of antiobsessional treatment with fenfluramine. *Am J Psychiatry* 145:1314-15, 1988.
17. Rasmussen SA: Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 10:1283-85, 1984.
18. Jenike MA, Baer L, Buttolph L: Buspirone augmentation of fluoxetine in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 52:13-14, 1991.
19. Simeon JG, Thatte S, Wiggins U: Treatment of adolescent obsessive compulsive disorder with clomipramine-fluoxetine combination. *Psychopharmacol Bull* 26:285-90, 1990.
20. Aranow RB, Hudson SI, et al: Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 146:911-13, 1989.
21. Hermesh H, Aizenberg D, Munitz H: Trazodone treatment in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacology* 13:322-28, 1990.
22. Mc Dougle CJ, Price LH, Goodman WK, et al: A controlled trial of lithium augmentation in fluvoksamine-refractory obsessive compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 11:175-84, 1991.
23. Deltito JA: Valproate pretreatment for the difficult to treat patient with OCD. *J Clin Psychiatry* 11:500, 1994.
24. Mc Dougle CJ, et al: Neuroleptic addition in fluvoksamine-refractory obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 5:652-54, 1990.
25. Jacobsen FM: Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive compulsive disorder. 9:423-29, 1995.
26. Stein D, Hollander E: Low dose pimozide augmentation of serotonin reuptake blockers in the treatment trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 53:123-26, 1992.
27. Vallaje J, et al: Clomipramine versus phenelzine in obsessive compulsive disorder: A controlled trial. *Br J Psychiatry* 161:665-70, 1992.
28. Murphy DL, et al: Obsessive compulsive disorder: treatment with serotonin selective uptake inhibitors, azapirones and other agents. *J Clin Psychopharmacol* 10:91-100, 1990.
29. Hewlett HM: Clonazepam treatment of obsessions compulsions. *J Clin Psychiatry* 51:158-61, 1990.
30. Koizumi HM: Obsessive compulsive symptoms following stimulants. *Biol Psychiatry* 20:1332-33, 1990.
31. Koran LM, et al: Intravenous clomipramine for obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 14:216-18, 1994.
32. Jenike MA: Approaches to the patient with treatment refractory obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 51 (Suppl 2):15-21, 1990.
33. Foa EB, Wilson R. *Stop obsessing*. Newyork, Bantam Books, 1991.
34. Steketee GS: *Treatment of obsessive compulsive disorder*. Newyork, Guilford, 1993.
35. Salkowskis PM, Westbrook D: Behaviortherapy and obsessional ruminations: can failure be turned in to success? *Behav Res Ther* 27:149-69, 1989.
36. Van Oppen P, Emmelkamp PMG: Behavior and cognitive therapy for obsessive compulsive disorder. In *Obsessive Compulsive Spectrum Disorder*. Edited by den Boer JA, Westenberg HGM. Amsterdam, Syn-thesis Publishers, 1997; 185-204.
37. Emmelkamp PGM, et al: Contributions of self-instructional training to the effectiveness of exposure in vivo: A comparison with obsessive compulsive patients. *Beh Res Ther* 18:61-6, 1980.
38. Emmelkamp PGM, Visser S, Hoekstra R: Cognitive therapy vs exposure in the treatment obsessive compulsives. *Cognitive Therapy and Research* 12:103-14, 1988.
39. Emmelkamp PGM, Beens H: Cognitive therapy with obsessive compulsive patients: A comparative evaluations. *Beh Res Ther* 29:293-300, 1991.