

# Obsesif Kompulsif Bozukluğun Tedavisinde Paroksetin

Ersin Hatice Karşlıoğlu<sup>1</sup>, Nevzat Yüksel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uz.Dr., Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, <sup>1</sup>Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) kronik, hastanın ve ailesinin yaşamını önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Genel toplumla karşılaştırıldığında OKB hastaları daha çok sosyal geri çekilme eğilimindedirler. Çoğunlukla tek yaşamakta, boşanma ve evlilik sorunlarına daha fazla maruz kalmaktadırlar. Ayrıca yaşam boyu devam eden belirtiler tedavi edilmediğinde hastalığın doğal seyri kronik ve tekrarlayıcı bir nitelik göstermektedir.

Klomipramin trisiklik antidepresanlar (TSA) arasında serotonin gerialımı üzerinde diğerlerinden daha potent bir etkiye sahiptir. 1960'lardan itibaren OKB ve eştanı depresyon tedavisinde klomipraminle daha iyi yanıt alındığı bildirilmiştir. OKB'nin serotonin hipotezi, tedavide etkili olan klomipraminin, serotonin nörotransmisyonunu artırarak etkili olmasından yola çıkılarak öne sürülmüştür (Schatzberg ve Nemeroff 2004).

Patogeneizde serotoninin olası rolü, araştırmacıları serotonerjik etkili diğer ilaçların OKB tedavisindeki etkinliğe yöneltmiştir. Aynı zamanda klomipraminin olumsuz yan etki profili de bu araştırmalara hız kazandırmıştır.

Klomipramin, plasebo ile karşılaştırıldığında OKB belirtilerinde belirgin düzelme sağlamaktadır (Yale-Brown Obsesif Kompulsif Skalasında -Y-BOCS- %40 azalma). Psikiyatrik hastalıklarda önemli olan plasebo yanıtı depresyonda %30-40 oranındayken, panik bozukluğunda %40-50 arasın-

da değişmektedir. Kronik ve refrakter doğadaki OKB'de plasebo yanıt oranı %3-5 gibi düşük düzeydedir. Bu bulgu OKB tedavisinde etkili ilaçların önemine dikkat çekmektedir. Klomipramin etkinliği nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Gıda ve İlaç Uygulamaları) tarafından "Altın Standart" ilaç olarak kabul edilmektedir (Pigott ve Seay 1999).

Özgün serotonin gerialım engelleyicilerinin (SSRI) serotonin üzerindeki potent etkileri yanında, depresyon tedavisinde yan etkilerinin ve klomipraminle karşılaştırıldığında aşırı doz alınımında toksisite risklerinin düşük olduğu izlenmiştir (Pigott ve Seay 1999). Bunu takiben OKB hastalarında fluoksetin (Tollefson ve ark. 1994), sertralin (Greist ve ark. 1995a), fluvoksamin, paroksetin (Kaye ve ark. 1994) ve sitalopram (Montgomery ve ark. 2001) ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Bu gözden geçirmede OKB'nin tedavisinde paroksetin kullanımı ile ilgili çalışmalar değerlendirilmeye çalışılmıştır.

## Obsesif-Kompulsif Bozukluğun Tedavisinde Serotonin Gerialım Engelleyicileri (SRI)

OKB tedavisi ile ilgili meta-analizlerin hepsi klomipramini SSRI'lara göre daha etkin bulmuştur. Jenike ve ark. (1990) çalışmalarında etkinliğin serotonin özgünlüğü ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Piccinelli ve ark. (1995) ise klomipramin ve fluoksetin, fluvoksamin ve sert-

ralinle yapılan çift-kör plasebo-kontrollü çalışmaları dahil etmişler; tüm tedavileri plasebodan üstün bulmuşlardır. SSRI'lar arasında bire bir farklılık olmamasına rağmen, klomipramin alanlarda Y-BOCS puanında daha fazla düşme izlenmiştir. Greist ve ark. (1995c), 4 merkezde yapılan plasebo kontrollü çalışmaları ele almışlardır. Klomipramin anlamlı olarak diğer SRI'lerden daha etkili bulunmuştur; ancak Y-BOCS'da değişim incelendiğinde daha fazla etki alanına sahip olmadığı bildirilmiştir. Yan etki nedeniyle çalışmadan ayrılma oranı da benzer bulunmuştur. Ackerman ve Greenland, 2002'de yaptıkları meta-analizde plasebo kontrollü çalışmalarda klomipraminin üstün görüldüğünü, ancak birebir SSRI karşılaştırmalarında aralarında fark olmadığını bildirmişlerdir. Bir başka meta-analizde, klomipraminin OKB'deki etkinliğinin az farkla üstün olduğu, ancak uzun dönem tedavide belirgin üstünlüğün gösterilemediği belirtilmiştir. Bu yazıda yazarlar, klomipraminin uzun süreli tedavideki etkinliğini diğer SRI'larla karşılaştıran çalışmaların azlığına dikkat çekmişlerdir (Eddy ve ark. 2004).

Geller ve ark. (2003a) çocuk OKB hastalarındaki SRI çalışmalarını değerlendirmişlerdir. Erişkinlere benzer olarak tüm SRI'ların etkin olduğu ancak klomipraminin SSRI'lardan az da olsa üstün bulunduğunu bildirmişlerdir. Ancak yan etki profili nedeniyle çocuklarda klomipraminin ilk seçenek olmadığını vurgulamışlardır.

Meta-analizler tutarlı biçimde SSRI'ların klomipramine göre etki alanının daha düşük olduğunu gösterse de birebir analizler eşit etkinlik olduğuna işaret etmektedir.

### Paroksetin ve Obsesif-Kompulsif Bozukluk

Paroksetin fenilpiperidin yapısında olup, bilinen en potent serotonin geri alım inhibitörüdür. Zayıf da olsa norepinefrin geri alımını da engeller. Fluvoksamin ve sertraline göre serotonin geri alım alanına özgünlüğü daha düşüktür. İmipramin ve doksepin kadar muskarinik asetilkolin reseptörlerini etkiler; bu antikolinerjik etkisi desipramin veya maprotilinden daha belirgindir. Bununla birlikte antikolinerjik yan etkileri neredeyse toksik doz düzeyinde ortaya çıkar. Yarı ömrü kullanılan süre ve doza göre değişebilir. Onbeş gün oral, 30 mg/g

dozunda kullanıldığında yarı ömrü iki katına kadar uzar (Kaye ve ark. 1989). Güçlü bir CYP2D6 inhibitörüdür; bu inhibisyon paroksetinin plazma konsantrasyonu ile koreledir (Vaswani ve ark. 2003).

Wheadon ve ark. (1993) 263 OKB hastasında plasebo ile paroksetinin 20, 40 ve 60 mg/g dozlarını karşılaştırmışlardır. Ancak bu çalışmaları kongre bildirisi olarak kalmış, sonrasında yayınlamamışlardır (Pigott ve Seay 1999'dan alınmıştır). Paroksetinin 40 ve 60 mg/g dozlarının plaseboya göre Y-BOCS'da anlamlı düşme sağladığını; paroksetinin hastalar tarafından iyi tolere edildiğini belirtmişlerdir.

Kaye ve ark. (1994), depresyonları olmayan 5 OKB hastasında paroksetin kullandıklarını bildirmişlerdir. Bu açık değerlendirmede tedaviye 20 mg/g ile başlayıp, 6 haftada 60 mg/g dozuna çıkmıştır. Hastaların belirgin yan etki olmaksızın paroksetin tedavisini tolere edebildikleri ve Y-BOCS'da hem obsesyonlarda hem de kompulsiyonlarda azalma olduğu belirtilmiştir.

Paroksetinin OKB'de kullanımı ile ilgili ilk çok merkezli, plasebo kontrollü çalışma Zohar ve Judge tarafından gerçekleştirilmiştir (1996). Çift-kör ve randomize paroksetin, klomipramin ve plasebo karşılaştırılması yapılmıştır. En az 6 aydır DSM-III-R OKB ölçütlerini karşılayan 399 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Paroksetin (N: 201, 10-60 mg/g), klomipramin (N: 99, 25-250 mg/g) veya plasebo (N: 99) alan hastalarda esnek dozlar kullanılmış ve Y-BOCS'da %25 veya daha fazla düşme yanıt olarak değerlendirilmiştir. Paroksetin ve klomipramin 6, 8 ve 12. haftalarda yanıt alınma oranları açısından birbirleriyle benzer ve plasebodan üstün bulunmuştur. Onikinci hafta sonunda paroksetin ve klomipramin gruplarında yanıt oranı %55 iken, plasebo grubunda %35 olarak belirlenmiştir. Çalışmayı tamamlayan hasta sayısı paroksetin grubunda (%76), klomipramin (%66) ve plasebo (%61) grubundan daha fazladır. Ayrıca paroksetin grubunda daha az yan etki (ilaca bağlı veya çalışmadan ayrılmaya neden olan) izlenmiştir. Bu çalışma, OKB tedavisinde paroksetin ve klomipraminin benzer etkinliğe sahip olduğunu; aynı zamanda paroksetinin daha az yan etkisi olduğunu göstermiştir. Plasebo grubunda yan etki

nedeniyle çalışmadan ayrılma oranı %6 iken paroksetin grubunda %9 bulunmuştur.

Abouesh ve Clayton (1999), kompulsif gözetleme ve gösterimciliği olan iki olguda paroksetin kullanımı ile kompulsiyonlarda ve beklenti anksiyetesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.

SSRI'ların birbirleri ile karşılaştırıldığı çok az çalışma vardır ve sonuçları tutarlı değildir. Mundo ve ark. (1997) fluvoksamin, sitalopram ve paroksetini karşılaştırmışlar; arada fark olmadığını bildirmişlerdir. Her grupta sadece 10 hastanın bulunması bu çalışmanın gücünü kısıtlamaktadır. Meta-analizler herhangi bir SSRI'nın diğerine üstün olmadığını düşündürmektedir.

Serotonin geri alım engelleyicilerinin OKB'nin akut tedavisinde etkili bulunmasına karşın; çift-kör çalışmalarda, tedavinin kesilmesiyle 2-8 haftada belirtilerin tekrarladığı görülmüştür. OKB'nin başarılı tedavisi için tercih edilebilir yan etki ve güvenlik profiline sahip ilaçlarla uzun süreli tedavi gerekmektedir. SSRI'larla uzun süreli tedavinin, belirtilerde düzelmeyi veya iyiliğin devamını sağladığı bir çok araştırma ile gösterilmiştir (Orloff ve ark. 1994, Rasmussen ve ark. 1997, Greist ve ark. 1995b, Tollefson ve ark. 1994). Tolerans gelişmeksizin akut etkinin 2 yıl devam ettiğini bildiren çalışmalar vardır. Fluoksetin 60 mg/g dozuyla etkinin daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (Tollefson ve ark. 1994). Dunbar ve ark. (1995) 6 aylık paroksetin tedavisine yanıt veren hastalarda ilacı kesmeyi değerlendirmişlerdir. Paroksetine devam edenlerde, sonraki 36 haftada tekrarlama oranı plaseboya geçilenlerden daha düşük bulunmuştur (Paroksetinle devam edenlerde %10, plaseboya geçilenlerde %18).

Hollander ve ark. (2003) OKB'nin uzun süreli tedavisinde paroksetinin etkinliğini ve tolerabilitesini değerlendirmişlerdir. İlk aşamada OKB hastaları plasebo, paroksetin 20, 40 ve 60 mg/g gruplarına ayrılmışlardır. İkinci aşamada tüm hastalarda paroksetin tedavisine geçilmiş ve maksimum 60 mg/g olacak şekilde esnek dozlarda kullanılmıştır. 6 aylık tedavi süreci sonrası plasebo veya paroksetine randomize edilmişlerdir. Paroksetin aniden kesilmiş ve bu aşamada paroksetinin uzun dönem etkinliği ile koruyuculuğu incelenmiştir. Çalışma sonunda paroksetinin OKB

tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Depresyonda kullanılan daha yüksek dozlara gereksinim olduğu, en az 40 mg/g dozunda kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Paroksetin ile tedaviye uzun süre devamın, OKB belirtilerindeki iyileşmeyi devam ettirdiği ve relapsları önleyebildiği söylenmektedir. Bununla birlikte çalışma boyunca tam kür sağlanamadığı, OKB ölçütlerini halen karşılamakta oldukları gözlenmiştir. Çalışmanın üçüncü aşamasında paroksetin alan hastaların %38'inde relaps görülmüştür, plaseboya geçilenlerde bu oran %58.8'dir. Paroksetinle relaps oranı, bir başka çalışmada bildirilen sitalinle relaps oranından (%9) fazladır (Koran ve ark. 2002). Bu bulgu çalışmalarda kabul edilen relaps ölçütlerinin farklılığına bağlanmıştır. Üçüncü aşamada plaseboya geçilen hastaların %39'u sersemlik, bulantı, uykusuzluk ve OKB belirtilerinin alevlenmesi nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. Kesilme belirtilerinin hafif ve kendini sınırlayan özellikte olduğu belirtilmiş, çalışmadan ayrılmada çok güçlü etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. İlaç kesilme belirtilerinin klomipramin ve paroksetinle, fluoksetinden daha fazla olduğu bildirilmiştir (Rosenbaum ve ark. 1998). Genel olarak, 2 yılı aşkın süre ilaç tedavisine devam edilmesi; 2-4 relaps sonrası ise yaşam boyu devam edilmesi önerilmektedir (Fineberg ve Gale 2005).

Erişkin OKB hastalarının %80 kadarında belirtiler 18 yaşından önce başlamaktadır. OKB tedavisinde erken yaşlarda hastalığın saptanması ve tedavisi önemlidir. SSRI'ların çocuk ve adolesan OKB hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir (Labellarte ve ark. 1999). Ayaktan başvuran 20 pediatrik OKB olgusunda, kısa süreli tedavide paroksetin etkili ve güvenilir bulunmuştur (Rosenberg ve ark. 1999). Bir başka çalışmada 18 ay boyunca, 9-15 yaş arası, ayaktan başvuran 47 pediatrik OKB olgusunda paroksetin kullanılmıştır (Diler ve Avcı 2000). Yan etki nedeniyle çalışmayı bırakan hasta olmamıştır. Davranışsal disinhibisyon 47 olgudan ikisinde izlenmiştir. Pediatrik OKB olgularında paroksetine bağlı manik kayma daha önce de bildirilmiştir (Diler ve Avcı 1999). Ancak genel bir değerlendirme olarak paroksetinin etkin ve güvenilir olduğu vurgulanmıştır.

Çocuk ve adolesan OKB hastalarında paroksetin kesilmesinden sonra relaps oranı araştırılmıştır

(Geller ve ark. 2003b). 16 haftalık açık paroksetin çalışmasını takiben 16 haftalık çift-kör plasebo kontrollü faza geçilmiştir. Relaps oranının, plasebo grubunda paroksetin grubundan farklı olmadığı ve eşanı varlığının relaps riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmada izlem süresinin kısa olması, sonucu genellemeye engel olmaktadır.

Paroksetin bir çalışmada venlafaksin ile karşılaştırılmıştır (Denys ve ark. 2002). Her iki gruba da 75 hasta alınmış ve ilaçlar arasında Y-BOCS puanında düşme yönünden fark izlenmemiştir. Çalışmanın ikinci fazında bir ilaca yanıt almamayan hastalarda diğerine geçilmiştir (Denys ve ark. 2004). Yanıt vermeyenlerin %42'si, ikinci SRI'a yanıt vermiştir. Sonuçta çalışmaya alınan hastaların %70'den fazlasında yanıt elde edilmiştir. İkinci fazda izlenen diğer bulgu, paroksetinin venlafaksinden daha etkili bulunmasıdır.

Etkinliklerinin eşit olduğu düşünüldüğünde ilaç seçimi için yan etki profili gündeme gelmektedir. SSRI'lar klomipramine göre daha kolay kabullenilmekte ve tolere edilmektedir. Zohar ve Judge'ın çalışmasında klomipramin grubunda yan etki nedeniyle ayrılma oranı %17 iken paroksetin grubunda %9 bulunmuştur. Konvulziyon, kardiyotoksikite ve bilişsel bozulma gibi görece ciddi yan etkiler SSRI'lar ile oldukça nadir görülür. Tüm SRI'ların cinsel işlev bozukluğu yan etkisi vardır (SSRI ile %30); ancak klomipraminde bu oran daha yüksektir (%80). 26-32 haftalık fluoksetin, sertralin ve paroksetin kullanımı sonrası kilo değişikliğinin incelendiği bir çalışmada, aynı sınıf antidepressanlar arasında fark olduğu ve en fazla kilo alımının paroksetinle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Fava ve ark. 2000). Yine de klomipraminle karşılaştırıldığında paroksetinle daha az kilo alımı olmaktadır. Maina ve ark. (2004) yaklaşık 2.5 yıl SSRI kullanan OKB hastalarında, kilonun nasıl değiştiğini prospektif olarak incelemişlerdir. Klomipramin, sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin kullanan OKB hastaları çalışmaya alınmıştır. Olguların %14.5'i önceki kilolarından %7 veya daha fazlasını almışlardır. En fazla kilo alımına klomipramin neden olmuştur. SSRI'lar arasında sitalopram, fluvoksamin ve paroksetin, klomipramine göre kilo alımından daha az sorumlu bulunmuştur; sertralin ve fluoksetin en az etkileyenler olarak bildirilmiştir.

Paroksetinin OKB tedavisinde etkinliğinin izlenmesi, ilaç tedavisine yanıtın önbelirteçlerini saptamaya olan ilgiyi artırmıştır. Bilateral orbitofrontal kortekste tedavi öncesi metabolizma azlığı, paroksetine iyi yanıtla ilişkili bulunmuştur (Saxena ve ark. 1999). Rosenberg ve ark. (2000) ise tedavi öncesi kaudat çekirdekte glutamat konsantrasyonunun yüksek olması ile paroksetine daha iyi yanıt arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Sonraki bir başka çalışmada da pediatrik OKB hastalarında tedavi öncesi SRI'a yanıtı önceden tahmin etmeyi sağlayacak metabolizma değişiklikleri incelenmiştir (Saxena ve ark. 2003). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile tedavi öncesi sağ kaudat çekirdekte glukoz metabolizmasında artma belirlenen hastaların paroksetine yanıt verdikleri belirlenmiştir. Bu bulgular sadece paroksetine yanıtın belirteci olarak değil, serotonerjik ilaçlara verilecek yanıtın belirteci olarak değerlendirilmektedir.

Faktör analizi çalışmalarında OKB belirtileri temel faktörler altında toplanmaktadır: 1) kontrol kompulsiyonu ile seyreden agresif, cinsel ve dini obsesyonlar; 2) sıralama, düzenleme ve tekrarlamaya kompulsiyonları ile simetri obsesyonları; 3) yıkama ve temizleme kompulsiyonları ile bulaş obsesyonları; 4) biriktirme, saklama ve istifleme belirtileri. Bu belirti faktörlerinin zaman içinde sabit olduğu ve farklı genetik kalıtım gösterdiği düşünülmektedir. Özellikle biriktirmenin kararsızlık, mükemmeliyetçilik, erteleme, organizasyon sorunları ve çekingenlikle birlikte ayrı bir sendrom (Hoarding Syndrome) oluşturduğu kabul edilmektedir (Saxena ve ark. 2002). Bazı çalışmalarda biriktirme belirtilerinin tedaviye iyi yanıt vermediği bildirilmiştir (Mataix-Cols ve ark. 1999). Saxena ve ark. (2007) kompulsif biriktirme sendromunda paroksetinin etkinliğini incelemişlerdir. Biriktirici OKB hastalarının da diğer OKB belirtilerinin ön planda olduğu hastalar kadar paroksetine yanıt verdiklerini bildirmişlerdir. Düşük dozlar yerine hastaların tolere edebildiği en yüksek doza çıkılırsa tüm belirtilerde düzelme olabileceği öngörülmektedir.

Kişilik özelliklerinin erişkin yaşamda stabil olduğu kanısına karşın, SSRI tedavisi ile bu özelliklerin değişebildiğini gösteren literatür de artmaktadır. Zarardan kaçınma, sosyal dominans ve düşmancil

olma, SSRI tedavisi ile değişebilen kişilik boyutlarıdır. Bu bilgilerin ışığında, Brody ve ark. (2000) major depresyonu ve OKB'si olan hastalarda paroksetin tedavisiyle kişilik değişikliği olup olmadığına bakmışlardır. Major depresyon ve OKB belirtilerinin klinik olarak düzelmesiyle ilişkili boyutların tedavi sırasında değiştiği bildirilmiştir. Her iki hastalıkta da zarardan kaçınmanın azaldığı, klinikle bağlantısı olmaksızın sosyal dominansın arttığı belirtilmiştir. Düşmanlı olmanın anlamlı bir değişim göstermediği saptanmıştır.

Dirençli OKB olgularında SRI ile tedaviye düşük doz ikinci kuşak antipsikotik eklemek bir seçenektir. Otsuka ve ark. (2007) paroksetin kullanmakta olan bir OKB hastasına 5-HT<sub>1A</sub> agonistik etkisi olan perespiyon eklediklerinde olumlu yanıt aldıklarını bildirmişlerdir.

## Sonuç

Paroksetin OKB tedavisinde güvenilir ve etkili olduğu kabul edilen bir ilaçtır. İki çalışmada 40 ve 60 mg/gün dozlarının etkin olduğu, 20 mg/g dozunun ise etkili olmadığı bildirilmiştir (Hollander ve ark. 2003, Wheadon ve ark. 1993). Akut ilaç çalışmaları, tedavi etkisinin yavaş ve dereceli

başladığını; panik bozukluğundan farklı olarak ilk günlerde anksiyete artışının olmadığı göstermiştir. Etki başlangıcının 12 haftaya kadar uzayabileceği göz önünde tutulmalıdır. Hızlı doz artırımı erken yanıt alınmasını sağlayabilir ama uzun dönemde tedavi etkinliği açısından fark izlenmemektedir. Özellikle yaşlı ve çocuk hastalarda hızlı doz titrasyonundan kaçınılmalıdır. Yüksek dozlarda cinsel yan etkilerin fazla görülmesi, ilacın bırakılmasının önemli bir nedenidir. Bu konuda alınabilecek önlemlerin değerlendirilmesi önerilmektedir (Feinberg ve Gale 2005).

Paroksetin yaşlı depresyon hastalarında ve demansı olan yaşlılarda kullanılmış, iyi tolere edildiği ve etkin olduğu bildirilmiştir (Green 2003, Yüksel 2007). Yaşlı OKB hastalarında ilaç tedavisi hakkında pek çalışma bulunmaması dikkate değer bir eksiklik. Bu eksikliği giderebilecek araştırmalara gereksinim vardır.

---

Yazışma adresi: Dr. Ersin Hatice Karlıoğlu, S.B. Dr. A. Yurtarlan Onkoloji Eđ. ve Araş. Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara ehkarslioglu@gmail.com

---

## KAYNAKLAR

Abouesh A, Clayton A (1999) Compulsive voyeurism and exhibitionism: A clinical response to paroxetine. Arch Sex Behav, 28(1):23-30.

Ackerman DL, Greenland S (2002) Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol, 22:309-317.

Brody AL, Saxena S, Fairbanks LA ve ark. (2000) Personality changes in adult subjects with major depressive disorder or obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine. J Clin Psychiatry, 61:349-355.

Denys D, van der Wee N, van Megen HJGM ve ark. (2002) Double-blind comparison of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol, 5:131-132.

Denys D, van Megen HJGM, van der Wee N ve ark. (2004) A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry, 65:37-43.

Diler RS, Avcı A (1999) SSRI-induced mania in obsessive-compulsive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 38:6-7.

Diler RS, Avcı A (2000) Open-label trial of paroxetine in children with obsessive-compulsive disorder. Curr Ther Res, 61:706-719.

Dunbar G, Steiner M, Bushnell WD ve ark. (1995) Long-term treatment and prevention of relaps of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. Eur Neuropsychopharmacol, 5:372.

Eddy KT, Dutra L, Bradley R ve ark. (2004) A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. Clin Psychol Rev, 24:1011-1030.

Fava M, Judge R, Hoog SL ve ark. (2000) Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. J Clin Psychiatry, 61:863-867.

Fineberg NA ve Gale TM (2005) Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. Evidence-based Psychopharmacology, Stein D, Lerer B, Stahl B (Ed), Cambridge University Press, New York.

Geller DA, Biederman J, Stewart SE ve ark. (2003a) Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry, 160(11):1919-1928.

Geller DA, Biederman J, Stewart SE ve ark. (2003b) Impact of comorbidity on treatment response to paroxetine in paediatric obsessive-compulsive disorder: is the use of exclusion criteria empirically supported in randomised controlled trials? J Child Adolesc Psychopharmacol, 13(Suppl):19-29.

- Green B (2003) Focus on paroxetine. *Curr Med Res Opin*, 19(1):13-21.
- Greist J, Chouinard G, DuBoff E ve ark. (1995a) Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 52:289-295.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA ve ark. (1995b) A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 10:57-65.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA ve ark. (1995c) Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a metaanalysis. *Arch Gen Psychiatry*, 52:53-60.
- Hollander E, Allen A, Steiner M ve ark. (2003) Acute and long-term treatment and prevention of relaps of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry*, 64:1113-1121.
- Jenike MA, Hyman S, Baer L ve ark. (1990) A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder; implications for a serotonergic theory. *Am J Psychiatry*, 147:1209-1215.
- Kaye CM, Haddock RE, Langley PF ve ark. (1989) A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. *Acta Psychiatr Scand*, 80(Suppl 350):60-75.
- Kaye N, Dancu C (1994) Paroxetine and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 151:10.
- Koran LM, Hackett E, Rubin A ve ark. (2002) Efficacy of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 159:88-95.
- Labellarte MJ, Ginsburg GS, Walkup JT ve ark. (1999) The treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Biol Psychiatry*, 46:1567-1578.
- Maina G, Albert U, Salvi V ve ark. (2004) Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: A prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 65:1365-1371.
- Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA ve ark. (1999) Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 156:1409-1416.
- Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ ve ark. (2001) Citalopram 20 mg, 40 mg, and 60 mg are effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 16:75-86.
- Mundo E, Bianchi L, Bellodi L (1997) Efficacy of fluvoxamine, paroxetine and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder; a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol*, 17:267-271.
- Orloff LM, Battle MA, Baer L ve ark. (1994) Long-term follow-up of 85 patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 151:441-442.
- Otsuka T, Togo T, Sugiyama N ve ark. (2007) Perospirone augmentation of paroxetine in treatment refractory obsessive-compulsive disorder with depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 31:564-566.
- Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C ve ark. (1995) Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 166:424-443.
- Pigott TA, Seay SM (1999) A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 60: 101-106.
- Rasmussen S, Hackett E, DuBoff E ve ark. (1997) A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 6:309-316.
- Rosenbaum JF, Fava M, Hoog S ve ark. (1998) Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome; a randomised clinical trial. *Biol Psychiatry*, 44:77-87.
- Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan M ve ark. (2000) Decrease in caudate glutamate concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:1096-1103.
- Rosenberg DR, Stewart CM, Fitzgerald KD ve ark. (1999) Paroxetine open-label treatment of pediatric outpatients with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:1180-1185.
- Saxena S, Brody AL, Colgan ME ve ark. (1999) Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 21:683-693.
- Saxena S, Brody AL, Ho ML ve ark. (2003) Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry*, 160:522-532.
- Saxena S, Brody AL, Karron MM ve ark. (2007) Paroxetine treatment of obsessive hoarding. *J Psychiatr Res*, 41:481-487.
- Saxena S, Maidment KM, Vapnik T ve ark. (2002) Obsessive-compulsive hoarding: symptom severity and response to multimodal treatment. *J Clin Psychiatry*, 63:21-27.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB (2004) Treatment of obsessive-compulsive disorder. *Textbook of Psychopharmacology*, American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC.
- Tollefson G, Rampey A, Potvin J ve ark. (1994) A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 51:559-567.
- Vaswani M, Linda FK, Ramesh S (2003) Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 27:85-102.
- Yüksel N (2007) Paroksetin ve depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 10(Ek 1):3-8.
- Zohar J, Judge R (1996) Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 169:468-474.