

Varenikline Sefuroksim Eklenmesiyle Gelişen Bir Obsesif Kompulsif Bozukluk Olgusu

An Obsessive Compulsive Disorder Case Induced by Addition of Cefuroxime to Varenicline

Arda Karagöl¹, Ali Çayköylü², Hatice Kılıç³, Yasemin Eren⁴, Naci Özdemir⁵

¹Uz.Dr., ²Prof.Dr., ³Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ⁴Uz.Dr., Göğüs Hastalıkları Kliniği, ⁵Uz.Dr., Nöroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Vareniklin, gıda ilaç yönetimi (FDA) tarafından onaylanmış en son sigara bıraktırma ilacıdır. $\alpha 4 \beta 2$ alttıpi nikotinik asetilkolinerjik reseptörlere parsiyel agonistik etki gösterir. Bu reseptörlere bağlanan vareniklin, nikotinden daha düşük bir aktivite ile bu reseptörleri stimüle eder (agonizma). Ayrıca nikotinin bu reseptörü stimüle etmesini de engeller (antagonizma). Dolayısıyla mezolimbik dopaminerjik sistem de stimüle edilemez. Vareniklin, pazara sürüldükten sonraki gözlemler ve olgu raporları bu ilaçla ilgili potansiyel yan etkilerle ilgili kaygıların doğmasına neden olmuştur. vareniklin, çeşitli psikiyatrik yan etkilere yol açabilmektedir. Sefuroksim, beyin omurilik sıvısı da dahil, tüm vücut sıvılarına dağılan bir antibiyotiktir. Sefuroksim ile çok nadiren görülen "nöbet" dışında nörolojik bir yan etki bildirilmemiştir. Yazımızda, varenikline sefuroksim eklenmesine bağlı olarak geliştiği düşünülen bir obsesif kompulsif bozukluk (OKB) olgusunu sunduk. Vareniklinin, özellikle amigdala ve orbitofrontal kortekste ki nikotinerjik tipteki kolinerjik reseptörleri düşük şiddette ancak sürekli bir şekilde (parsiyel agonizma ile) uyarması dopaminerjik stimülasyon oluşturması, nikotinerjik blokaj ile serotoninin alınımını azaltılması veya vareniklin ile sefuroksim arasındaki ilaç etkileşimi OKB'yi tetiklemesi muhtemel mekanizmalardır. Dolayısıyla vareniklin alan hastalarda tedaviye başlamadan önce ve tedavinin devamında yapılacak olan psikiyatrik değerlendirmenin ve hastayı bu olası yan etkilerle ilgili olarak bilgilendirmenin ve ilaç etkileşimlerinin önemine dikkat çekmek istedik.

Anahtar Sözcükler: Vareniklin, sefuroksim, ilaç etkileşimi, yan etki, obsesif kompulsif bozukluk.

SUMMARY

Varenicline is the latest smoking cessation medication approved by Food and Drug Administration (FDA). It is partially agonistic to the $\alpha 4 \beta 2$ subtype nicotinic acetylcholinergic receptors. When varenicline is binded to these receptors, it stimulates them with a lower activity than nicotine (agonism). It also inhibits nictines' activation on these receptors (antagonism). So the dopaminergic mezoalimbic system can not be activated. Post marketing case reports, observations about vareniclin, caused some concerns about this pharmaceuticals potential side effects. Varenicline may cause some psychiatric side effects. Cefuroxime is an antibiotic that can pass all the body fluids including serebro spinal fluid. No neurological side effects noticed with cefoxitine except seizure which is very rarely seen. We presented an obsessive compulsive disorder which is induced by addition of cefuroxime to varenicline. It is possible that varenicline caused obsessive compulsive disorder by, activating nicotinerjik type cholinergic receptors especially at amygdala and orbitofrontal cortex by partial agonism, dopaminergic stimulation, serotonergic reuptake inhibition by nicotinerjik blokaj and drug interaction with cefuroxime. We wanted to attract attention to the importance of psychiatric evaluation before and after the treatment, informing of patient about the possible psychiatric side effects and drug interaction.

Key Words: Varenicline, cefuroxime, drug interaction, side effect, obsessive compulsive disorder.

(*Klinik Psikiyatri 2013;16:120-125*)

GİRİŞ

Vareniklin, FDA tarafından onaylanmış en son sigara bırakırma ilacıdır. $\alpha 4 \beta 2$ alttıpi nikotini asetilkolinerjik reseptörlere parsiyel agonistik etki gösterir. Bu reseptörlere bağlanan vareniklin, nikotinden daha düşük bir aktivite ile bu reseptörleri stimüle eder (agonizma). Ayrıca nikotinin bu reseptörü stimüle etmesini de engeller (antagonizma). Dolayısıyla mezolimbik dopaminerjik sistem de stimüle edilemez. Sigara içmeye neden olan ödül ve güçlendirme mekanizmasının altında yatan yolağın bu olduğu düşünülmektedir (Cordero Erasquin 2000, Piciotto 1998, Tapper 2004, Coe 2005, CHANTIX 2006).

Vareniklin; plasebo, bupropion ve nikotin replasman tedavilerine oranla daha yüksek sigara bırakırma oranlarına sahiptir (Mc Clure 2009). Ancak pazara sürüldükten sonraki gözlemler ve olgu raporları bu ilaçla ilgili potansiyel yan etkilerle ilgili kaygıların doğmasına neden olmuştur. Vareniklin, çeşitli psikiyatrik yan etkilere yol açabilmektedir. Depresyon, ajitasyon, anksiyete bunlardan bazılarıdır (Mc Clure 2009). 2004-2009 arasında FDA'ya ilaç yan etkisi olarak bildirilen; cinayet, cinayet düşüncesi, fiziksel saldırı ve cinsel taciz olaylarına yol açan ilaçlar arasında da vareniklin birinci sıradadır (Moore 2010). Bu "psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olması muhtemel" adli durumlar için önceden psikiyatrik hastalık öyküsünün olmasının bir risk faktörü olup olmadığı henüz net değilken, bu yan etkilerle ilgili risk faktörleri de tam olarak bilinmemektedir.

Sefuroksim, penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanarak, peptidoglikan sentezindeki en son transpeptidasyon basamağını inhibe eder ve bu durum hücre duvarının harabiyetiyle sonlanır. Sefuroksim, beyin omurilik sıvısı da dahil, tüm vücut sıvılarına dağılır. Sefuroksim ile çok nadiren görülen "nöbet" dışında nörolojik bir yan etki bildirilmemiştir.

Biz burada, vareniklin kullanımına bağlı geliştiği düşünülen bir obsesif kompulsif bozukluk olgusunu sunduk. Vareniklinin OKB tablosuna yol açma mekanizması çeşitli nikotinerjik tipteki kolinerjik reseptörlerin parsiyel agonizma ile nikotinden daha düşük şiddette ve sürekli olarak uyarılmalarına, dopaminerjik stimülasyona veya vareniklinin neden olduğu nikotinerjik blokaj ile serotoninin alınımını

azaltılmasına ve/veya sefuroksimle olan ilaç etkileşimine bağlanabilir.

OLGU

Hasta 55 yaşında, evli, üç çocuklu, erkek, emekli işçi. Hasta yaklaşık 43 yıldır günde 1 paket sigara içmekte iken, sigara bırakma amacıyla bir sigara bırakırma polikliniğine başvurmuş. Hastaya vareniklin 1x1 mg/ gün başlanmış ve doz birinci hafta sonunda 2x1 mg/ güne çıkmış.

Daha önceden diabetes mellitus (DM) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalıkları olan hasta ayrıca bunlar için de glizlazid 30 mg, 4x1 tb/gün, pioglitazon HCl 30 mg/gün, budesonide ve formoterol 2x12 mikrog/gün, tiotropiyum bromür monohidrat 1x18 mcg/gün, salbutamol 2x12 mikrog/gün almaktaydı.

Hastada vareniklin tedavisinin 43. Gününde elinde çıban çıkmış. Vareniklin tedavisinin 45. gününde hasta elindeki bu çıban için enfeksiyon hastalıkları bölümüne başvurmuş ve bu enfeksiyonu için sefuroksim aksetil 500 mg 2x1 tb/ gün başlanmış. Tedavisine bu antibiyotik eklendikten sonraki 5. gün civarında (vareniklin tedavisinin 50. gününde) hastada tuvaletten, banyodan tikslenme, kapılarda, musluklarda pislik kaldığı, ellerinin kirliliği olduğu düşünceleri gelişmeye başlamış. Bu düşüncelerden dolayı hasta aşırı el yıkamaya başlamış. Hasta bu kirlilik düşünceleri ve aşırı el yıkamalarının, ilaçlara bağlı olabileceğini hiç düşünmemiş ve ellerini aşırı yıkadığı için gelişen kuruma nedeniyle cildiye doktoruna başvurmuş orada ellerini aşırı yıkadığını bildiren hasta psikiyatri bölümüne yönlendirilmiş.

Hastanın psikiyatri bölümüne geldiğindeki şikayeti aşırı el yıkama ve ellerinin kirliliği olduğu düşünceleri idi. Hasta psikiyatri bölümüne başvurduğu sırada vareniklin tedavisinin 55. günü idi ve yaklaşık günde 50-60 defa ellerini yıkıyor ve her yıkama da yaklaşık 1.5-2 dakika kadar sürüyordu. Hastanın ifadesine göre bu durum hastayı gündelik işlerini yapmasını engellemeye ve insanlarla sosyal iletişimini bozmaya başlamıştı. Bu durum hastanın kendisine saçma geliyor ancak hasta bu kirlilik düşüncelerini ve el yıkamalarını engelleyemiyormuş. Gün içinde bazen 10 dakikada bir ellerini yıkadığı oluyor ve sürekli huzursuz, iç sıkıntılı

hissediormuş. Hasta bu tedaviyi alırken sigarayı hiç bırakmamış ve aşırı el yıkamaları geliştiği sırada da (Vareniklin tedavisinin 50. gününde) 3-4 adet sigara içmeye devam ediyormuş. Psikiyatrik muayenesinde, özbakımı normal, yaşında gösteren yaşlı erkek hastaydı. Huzursuz görünüyordu. Duygudurumu anksiyeteli, iritabl idi. Affekt aralığı daralmış, affektü uygun ve anksiyöz idi. Psikomotor hız normal idi. Gerçeği değerlendirmesi korunmuş ve hastalığına karşı içgörüsü vardı. Dikkati normal idi. Algı bozukluğu saptanmadı. Anlık, yakın ve uzak bellek patolojisi yoktu. Konuşma miktarı azalmış ve konuşması amaca uygundu. Düşünce içeriğinde kirlilikle ilgili obsesyonlar vardı. İmpuls kontrolü normaldi. Zekası normal izlenimi veriyordu.

Hastanın geçmişinde obsesif kompulsif kişilik özellikleri (titizlik, aşırı temizlik, aşırı vicdanlılık, cimrilik, katı ve inatçı olma vs.) veya obsesif kompulsif şikayetleri veya başka bir psikiyatrik bozukluk öyküsü yoktu.

Hastanın ailesinde bilinen psikiyatrik veya nörolojik bir bozukluk yoktu.

Hastanın özgeçmişinde önemli bir özellik yoktu. 1957 yılında Ankara'da, evde, sağlık personeli tarafından doğurtulmuş, NSVY ile doğmuş, doğumunda herhangi ek bir sorun olmamış. Doğumdan sonra yaklaşık 2 sene anne sütü almış. Anne sütünün kesilmesine olumsuz bir tepkisi olmamış. Bebeklik ve ilk çocuklukta uzun süreli anne yoksunluğu yaşamamış. Annesi bebeğini severmiş. Babası da onu sever ancak duygularını belli etmez daha mesafeli davranmış.

Tuvalet eğitimini annesi vermiş, süresi uzamamış, tuvalet eğitimine karşı anormal bir tepkisi olmamış. Yürüme ve konuşmasında bir gecikme olmamış. Bebekliğinde genel olarak çok sakin, az ağlayan, gülen, mutlu bir bebekmiş. Genel olarak çocukluğunu iyi olarak hatırlıyor, çocukken mutlu olduğunu söylüyor.

TEDAVİ

Psikiyatri polikliniğine gelen hasta Vareniklin'e bağlı OKB kabul edilerek ilacı kesildi. Varenikline bağlı OKB teşhisi psikiyatri uzmanı tarafından DSM IV-TR kriterleri sorgulanarak konuldu.

Geldiği sırada Yale Brown Obsesif Kompulsif Skalası (YBOKS) puanı 28 idi. Vareniklin, tedavinin 55. gününde kesildi. Vareniklin kesildikten sonraki 10. günde YBOKS puanı 9'a geriledi. Ek tedavi verilmedi. Şu anda işlevselliğinde ve sosyal iletişiminde herhangi bir sorunu yok. Sefuroksim tedavisi ise 15 güne tamamlandıktan sonra kesildi. Hastada bu şikayetlerin geliştiği süreç öncesi ve sonrasında DM ve KOAH için kullandığı ilaçlarının dozlarında herhangi bir değişiklik yapılmamış veya bu hastalıkları için yeni bir ilaç başlanmamıştı. Nöroloji konsültasyonu istenen hastanın nörolojik muayenesi de normal sınırlar içindeydi.

Hastanın beyin MR'ı normal sınırlar içindeydi.

Hastanın beyaz küre (5 K/uL, N:4-11), Sedimentasyon (3 mm/st, N:0-20), ASO (15 IU/ml, N:0-199), CRP (1.52 mg/L, N:0-4.99), BUN (24mg/dl, N:10-48.5), Kreatinin (0.93 mg/dL, N:0.7-1.2), TSH (3.84 mIU/mL, N: 0.27-4.2) değerleri de normal sınırlarda idi.

TARTIŞMA

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) patofizyolojisinde santral kolinerjik sistemlerin rol aldığına dair çeşitli bulgular vardır.

OKB'lilerde bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan pridostigmin'e Büyüme hormonu (GH) yanıtı belirgin artmıştır (Lucey JV 1993).

Ayrıca Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörlerinden daha üstün bir anti obsesif olarak kabul edilen klomipramin de anti kolinerjik özelliğe sahiptir.

Orbitofrontal korteks önemli miktarda kolinerjik lif alan bir beyin bölgesidir. OKB'lilerde orbitofrontal korteks hiperaktivitesi ve hipermetabolizması fonksiyonel görüntüleme, PET ve SPECT çalışmalarıyla tekrar tekrar ortaya konmuştur (Del Casale 2011, Nordahl 1989, Swedo 1989, Baxter 1987, Baxter 1989, Yüksel 2006, Carlsson 2000).

Koşullanılmış korku ve aversiyon (tiksinme) sürecinde merkezi bir role sahip olan ve orbitofrontal kortekse glutamaterjik lifler gönderen amigdala, beyindeki en yoğun kolinerjik innervasyona sahip yapılardan birisidir (Carlsson 2000). OKB'de belirti uyarımı ile amigdala aktive olmaktadır (Yüksel 2006, Breiter 1996).

Meynert'in bazal nükleusundaki kolinerjik nöronlar, dış ve iç uyaranlara karşı hiperaktif olabilir ve bu durum da orbital korteks, amigdala ve anterior singulattaki glutamaterjik nöronlarda aşırı aktivasyona yol açıyor olabilir.

Vareniklin tarafından bu bölgelerdeki (amigdala ve orbitofrontal korteks) nikotinerjik reseptörlerin nikotinden daha düşük şiddette ancak sürekli bir şekilde (parsiyel agonizma ile) uyarılması (Taly 2009) OKB tablosunun oluşumunu tetiklemiş olabilir.

Bu duruma katkıda bulunması muhtemel bir diğer mekanizma ise ilaç etkileşimi olabilir, çünkü obsesyon ve kompulsiyonlar varenikline sefuroksim eklenmesinin 5.günü civarında çıkmıştır; dolayısıyla bu olgumuzda bir diğer olası önemli mekanizma da eliminasyon düzeyindeki ilaç etkileşimidir.

Vareniklinin eliminasyonunda (klerensinde) renal sekresyon major yoldur ve %92'si idrar yolu ile atılır (Obach 2005). Sefuroksimin de % 50'si glomerüler filtrasyon, %50'si ise tübüler sekresyon ile elimine edilir. Vareniklin almakta olan hastaya sefuroksim başlanmasıyla, vareniklinin tübüler sekresyonu inhibe edilmiş olabilir. Bundan dolayı kandaki seviyesi hızla artan vareniklin düzeyi de, obsesif kompulsif bozukluğu tetiklemiş olabilir.

Bir diğer olası düzenek ise dopaminerjik mekanizmadır.

Vareniklinin $\alpha 4\beta 2$ parsiyel agonizmasının, dopaminerjik nöronları stimüle ederek sigara içme isteğini azalttığı ve nikotin çekilme belirtilerini hafiflettiği düşünülmektedir.

(D2-D3) Dopamin agonisti ile yapılan kronik bir tedavinin OKB oluşturmada etkin olduğu gerçeği, dopaminin, OKB patofizyolojisinde önemli bir nörotransmitter olduğu teorisini güçlendirmektedir (Szechtman 1999, Szechtman 1998). Dolayısıyla vareniklinin yaptığı dopaminerjik stimülasyonun, OKB'yi tetiklemiş olması da olasıdır.

Literatürde; klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiyapinle bildirilen ilaca bağlı az sayıda OKB olgusu mevcuttur. Atipik antipsikotiklerin düşük dozlarda bile HT2 reseptör afiniteleri, D2 reseptör afinitelerine göre daha fazladır. Bu ilaçların obsesyonları kötüleştirici etkileri anti serotonerjik özelliklerine bağlanmıştır (Ramasubbu 2000).

Nikotinin, OKB tedavisinde olumlu etkiye sahip olduğunu bulan çeşitli çalışmalar ve olgu sunumları vardır (Lundberg 2004). Bu etki Nikotinin beyin çeşitli bölgelerinde Serotonin gerilimini arttırmasına bağlanabilir. Daha önceki çalışmalarla gösterildiği gibi vareniklin, $\alpha 4\beta 2$ reseptörleriyle potent olarak etkileşime geçerek esas olarak bu alt tip reseptörü inhibe eder (Rollema 2007, Rollema 2010) ve nikotin bu reseptörlere bağlanamaz.

Dolayısıyla vareniklinin neden olduğu nikotinerjik blokaj ile serotoninin alımını azaltması OKB'nin ortaya çıkmasındaki bir diğer olası mekanizma olabilir.

Bazen Agrubu beta hemolitik streptokoksik faranjit sonrasında tik, obsesyon ve kompulsiyonlarla giden klinik tablolar gelişebilmektedir ve buna "Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric disorders associated with streptokokal infections" yani "Streptokokal Enfeksiyonlarla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar" (PANDAS) denmektedir. "PANDAS" tanısı, hastanın yaşının ileri olması, nörolojik herhangi bir belirtisinin olmaması ve hastada A grubu beta hemolitik streptokokal (AGBHS) faranjit enfeksiyonunun olmaması nedeniyle dışlandı (Swedo ve ark. 1998).Ancak bununla birlikte çok nadiren de olsa literatürde erişkin vakalar mevcuttur. Ayrıca PANDAS'ta semptomların ortaya çıkışı streptokokal akut enfeksiyondan "uzun" bir süre sonra, enfeksiyon düzeldikten sonra ortaya çıkar (Taylor 2005). Hastamızda ise elindeki çıbanın ortaya çıkışının 5. gününde, enfeksiyon henüz sürmekteyken obsesyon ve kompulsiyonlar ortaya çıkmıştır. Dolayısıyla bu zamanlama da PANDAS tanısını dışlamamıza neden olmuştur.

Ensefalitis letarjika, travma veya ensefalit sonrası durumlar, bazal gangliyonların toksik lezyonları, Parkinson hastalığı, Sydenham Koresi, hipotiroidizm.Temporal lob epilepsi gibi hastalıkların gidişatında da obsesif kompulsif belirtiler görülebilir. Ancak hastanın hikayesi (kafa travması öyküsünün olmaması, akut romatizmal ateş veya kore öyküsünün ve belirtilerinin olmaması, yaşının da bu hastalık için uygun olmaması) kan tiroid fonksiyon testleri değerlerinin normal olması, nörolojik muayenesinin normal olması bizi bu tanılardan uzaklaştırdı.

Sonuç olarak Vareniklin çeşitli psikiyatrik yan etkilere sahip bir ilaçtır. Vareniklin alan hastalar her zaman psikiyatrik yan etkiler açısından bilgilendirilmeli, herhangi bir ruhsal sıkıntı hissettiğinde psikiyatri doktoruna gitme konusunda cesaretlendirilmeli ve gerekirse psikiyatrik açıdan monitorize edilmelidir.

Bunun en önemli nedeni daha önce psikiyatrik tedavi almamış hasta; psikiyatrik şikayetleri ve yan etkileri tanımlamakta güçlük çekecektir. Yeni bir fenomenle karşılaşılınca genellikle ilk tepki görmezden gelmek veya bilinen gerçeklerle "yakın" açıklamalarda bulunmaktır. Hastamız da ellerindeki kurumaların nedeninin aşırı sıcaklar veya alerji olabileceğini düşünmüş ve cildiye doktoruna başvurmuştur

Literatürde vareniklinle gelişen OKB olgusu yoktur. Olgumuz bu açıdan bir ilktir.

Dolayısıyla bir hastaya sigara bıraktırma amaçlı vareniklin gibi çok çeşitli psikiyatrik yan etkileri olabilen bir ilaç reçete ederken dikkatli olunmalıdır.

Vareniklinin çeşitli psikiyatrik yan etkileri olduğundan; tedaviye başlanmadan önce ve tedavinin devamında yapılacak olan psikiyatrik değerlendirmenin ve hastayı bu olası yan etkilerle ilgili olarak bilgilendirmenin ve ilaç etkileşimlerinin önemine dikkat çekmek istedik.

Yazışma adresi: Dr. Arda Karagöl, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Ankara, ardakaragol@yahoo.com

KAYNAKLAR

Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC ve ark.(1987) Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive- compulsive disorder: a comparison with rates in unipolar depression and normal normal controls. Arch Gen Psychiatry, 44: 211-218.

Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC ve ark. (1988) Cerebral glucose metabolic rates in non depressed patients with obsessive compulsive disorder . Am J Psychiatry, 145:1560-1563.

Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK ve ark. (1996) Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry, 53: 595-606.

Cardoner N, Harrison BJ, Pujol J ve ark. (2011) Enhanced brain responsiveness during active emotional face processing in obsessive compulsive disorder, World J Biol Psychiatry, 12: 349-363.

Carlsson ML (2000) On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. Acta Psychiatr Scand, 102: 401-413.

CHANTIX [İlaç prospektüsü] (2006) New York, NY: Pfizer Inc.

Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, ve ark. (2005) Varenicline: an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. J Med Chem, 48:3474-3477.

Cordero-Erausquin M, Marubio LM, Klink R, ve ark. (2000) Nicotinic receptor function: new perspectives from knockout mice. Trends Pharmacol Sci, 21:211-217.

Del Casale A, Kotzalidis GD, Rapinesi C ve ark. (2011) Functional Neuroimaging in obsessive compulsive disorder, Neuropsychobiology, 64 (2): 61-85.

Lucey JV, Butcher G, Clare AW ve ark. (1993) Elevated growth hormone responses to pyridostigmine in obsessive compulsive disorder: evidence of cholinergic supersensitivity. Am J Psychiatry, 150: 961-962.

Lundberg S, Carlsson A, Norfeldt P ve ark. (2004) Nicotine

treatment of obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 28:1195-1199.

Mc Clure JB, Swan GE, Jack L ve ark. (2009) Mood, side effects and smoking outcomes among persons with and without probable lifetime depression taking varenicline, J Gen Int Medicine, 24:563-569.

Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD (2010) Prescription drugs associated with reports of violence towards others, Plos one, 15:5.

Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE ve ark. (1989) Cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology, 2: 23-28.

Obach RS, Reed Hagen AE ve ark. (2005) Metabolism and disposition of varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ acetylcholine receptor partial agonist , in vivo and in vitro. Drug Metab Dispos, 34:121-130.

Picciotto MR, Zoli M, Rimondini R ve ark. (1998) Acetylcholine receptors containing the $\beta 2$ subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. Nature, 391:173-177.

Ramasubbu R, Ravindran A, Lapierre Y (2000) Serotonin and dopamine antagonism in obsessive compulsive disorder:Effect of atypical antipsychotic drugs, Pharmacopsychiatry, 33:236-238.

Rollema H, Chambers LK, Coe JW ve ark. (2007) Pharmacological profile of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. Neuropharmacology, 52: 985-994.

Rollema H, Shrikhande A, Ward KM ve ark.(2010) Pre clinical properties of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline,cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. Br J Pharmacology, 160: 334-345.

Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL ve ark. (1989) Cerebral glu-

cose metabolism in childhood-onset obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46:518-523.

Swedo SE, Leonard HL, Garvey M ve ark. (1998) Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with streptococcal Infections: Clinical Description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 155:264-271.

Szechtman H, Sulis W, Eliam D (1998) Quinpirol induces compulsive checking behavior in rats: A potential animal model of obsessive compulsive disorder, *Behavioral Neuroscience*, 112: 1475-1485.

Szechtman H, Culver K, Eliam D (1999) Role of dopamine in obsessive compulsive disorder : implications from a novel psychostimulant-induced animal model. *Pol J Pharmacol*, 51: 55-61.

Taly A, Corringer PJ, Guedin D ve ark. (2009) Nicotinic receptors: allosteric transitions and the therapeutic targets in the nervous system. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8:733-50.

Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, ve ark. (2004) Nicotine activation of $\alpha 4^*$ receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science*, 306:1029-1032.

Taylor S (2005) Dimensional and subtype models of OCD. Concepts and controversies in Obsessive Compulsive Disorder, Jonathan S Abramowitz and Arthur C Houts (Ed). Springer Science and Business Media Inc, s.34.

Yüksel N (Editör), 2006, Ruhsal Hastalıklar, 3.Baskı, Ankara, NM Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, 10. Bölüm yazar: Nevzat Yüksel, Anksiyete Bozuklukları s.166.