

Obsesif Kompulsif bozuklukta ilaç Tedavisine Yanıt ile ilişkili Etkenler

Faruk Uğuz¹, Rüstem Aşkın²

ÖZET:

Obsesif kompulsif bozuklukta ilaç tedavisine yanıt ile ilişkili etkenler

Obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) ilaç tedavisinde son yirmi yılda serotonin gerilim inhibitörlerinin (SGI) kullanımı ile ilgili önemli gelişmeler olmasına rağmen, OKB'li hastaların önemli bir kısmı ilaç tedavisine yanıt vermemekte veya kısmi yanıt vermektedir. Bundan dolayı OKB hastalarında ilaç tedavisine yanıtla ilişkili etkenleri inceleyen çalışmalar giderek artmaktadır. Ancak ilaç tedavisine yanıt ile ilişkili özellikler hakkında hâlâ bir görüş birliği oluşmamıştır. Bu derleme yazısında OKB'de ilaç tedavisine yanıtla ilişkili sosyodemografik, klinik ve biyolojik etkenler gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Obsesif kompulsif bozukluk, ilaç tedavisi, yanıt öngörücüleri

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:207-212

ABSTRACT:

Factors associated with response to pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder

In the last two decades, although pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder (OCD) has made notable advance with the use of serotonin reuptake inhibitors (SRIs), a considerable proportion of patients with OCD remain as non-responders or partially responders. For this reason, the studies evaluating the clinical and biological factors associated with the positive response to pharmacotherapy in OCD patients have increased. To date consensus regarding the factors associated positive response to pharmacotherapy has not yet been reached. In our article, sociodemographic, clinical and biological factors associated with response to pharmacotherapy in OCD are reviewed.

Key words: Obsessive-compulsive disorder, pharmacotherapy, response predictors

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:207-212

GİRİŞ

Son 20 yılda etyoloji, tanı ve tedavisinde büyük gelişmeler olmasına rağmen obsesif kompulsif bozukluk (OKB), kişinin ailesel, mesleki ve toplumsal yaşantısında belirgin bozulmalara yol açması nedeniyle, önemli bir ruh sağlığı sorunudur. Bunda bir çok hastanın ilaç tedavisine yeterli yanıt vermemesinin önemli bir payı vardır. Nitekim OKB'nin ilaç tedavisinde birinci basamak olarak kullanılan serotonin gerilim inhibitörlerine (SGI), hastaların ancak %40-60 kadarı klinik yanıt vermektedir (1). Buradan da neden hastaların yaklaşık yarısının tedaviye yanıt verirken, diğer yarısının tedaviden yarar görmediği sorusu akla gelebilmektedir. Yanıtın net bir şekilde ortaya konulması, hekimin hastaya özgü tedavi stratejisini önceden belirlemesine yardımcı olabilecektir. OKB'nin %73-90 oranında

kronik seyrettiği (2,3), yeterli doz ve sürede tedavi alanların sadece %11-22'sinde tam remisyon (en az 8 hafta süreyle obsesyon ve kompulsiyonların olmaması), %47-53'ünde kısmi remisyon (en az 8 hafta süreyle obsesyon ve kompulsiyonların günde bir saatten az olması) sağlandığı (4,5) ve kısmi remisyon olasılığının tedavinin ilk iki yılında en yüksek olduğu (4) göz önüne alındığında, tedaviye yanıtla ilişkili etkenlerin ortaya konulmasının önemi daha da anlaşılmaktadır.

OKB'de farmakolojik tedaviye yanıt ile ilişkili etkenleri araştıran çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır. Tedaviye yanıt ölçütü çoğunlukla tedavi öncesi Yale - Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ) total skorunda en az %35 azalma (6-10) veya Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ) skorunun tedavi sonrasında 1 (çok çok düzelmiş) veya 2 (çok düzelmiş) olması (11) olarak tanım-

¹Dr., ²Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Konya-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Faruk Uğuz, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Konya-Türkiye

Telefon / Phone: +90-332-223-6126

Elektronik posta adresi / E-mail address: farukuguz@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 21 Şubat 2005 / February 21, 2005

lanmıştır. Şimdiye kadar konu ile ilgili çalışmalar genellikle sosyodemografik özellikler, hastalığın başlama yaşı, şekli ve süresi, aile öyküsü, klinik özellikler, komorbidite ve biyolojik etkenlerin tedaviye yanıtla ilişkisi üzerinde durmuştur. Ancak biyolojik etkenleri dışladığımızda, diğerlerinin tamamını ele alan çalışmalar hem sayıca az, hem de sonuçları nispeten tutarsız görünmektedir (8).

Konu ile ilgili son 20 yılda yayımlanan araştırmaları değerlendirdiğimiz bu çalışmada, OKB'de ilaç tedavisine yanıt ile sosyodemografik, klinik ve biyolojik etkenler arasındaki ilişkinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Sosyodemografik Özellikler

Yapılan çalışmaların bir çoğuna göre hastaların şimdiki yaş (6,7,10,12,13,14), cinsiyeti (6,7,10,12,13,14), ırk (6,13), eğitim düzeyi (12,14), medeni durumu (10,12), çalışıyor olup olmaması (15) gibi etkenler ilaca yanıt oranını önemli ölçüde etkilememektedir. Bununla birlikte Steketee ve arkadaşları (4), beş yıllık bir izlem çalışmasında OKB'de kısmi remisyon olasılığının evlilerde bekarlara göre iki kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Hastalığın Başlama Şekli, Başlama Yaşı, Süresi ve Aile Öyküsü

OKB olgularının yaklaşık %30'unda akut, %70'sinde sinsi başlangıç (3,16); büyük çoğunluğunda ise (%73-90) kronik seyir (2,3) bildirilmektedir. Akut veya sinsi başlangıcın seyre etkisi yeterince araştırılmamakla birlikte, çok merkezli bir çalışmada farmakolojik tedaviye yanıt veren OKB hastalarında akut başlangıç ve epizodik seyrin daha sık olduğu belirlenmiştir (17).

Erken başlangıçlı olgularda SGI'lere ortalama %31 yanıt bildirilmesine karşın, bu oranın hastalığı 17 yaşından sonra başlayanlarda %81 bulunması (18) ve erken başlangıçlı olguların daha fazla tedavi girişimine ihtiyaç duymaları (3); başlama yaşının erken olmasının seyri olumsuz etkilediğini düşündürmektedir. Başlama yaşının gruplandırıldığı çok merkezli bir çalışmada hastalığı 16-23 yaşları arasında başlayanların, 16 yaşından önce başlayanlardan daha iyi yanıt verdiği; en yüksek yanıt oranının 35 yaşından sonra başlayanlarda olduğu ve başlama yaşı ile klinik düzelme arasında güçlü bir

ilişki bulunduğu ileri sürülmüştür (13). SGI'lere yeterli yanıt vermeyen bireylerde OKB'nin daha erken yaşta başladığı (7) ve özellikle erkeklerde olmak üzere, belirtilerin 20 yaşından önce başlamasının uzun dönemde seyri kötü yönde etkilediğinin gösterilmesi (19) de önceki bulguları desteklemektedir.

Başlama yaşının tedaviye yanıtı etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır. Eisen ve arkadaşları (5), yaptıkları iki yıllık izlem çalışmasında, 14 yaşından önce başlamanın OKB'nin seyri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını bulmuşlardır. Olguların bir ila beş yıl arası takip edildiği başka bir çalışmada ise, tedaviye yanıt veren ve vermeyenler arasında başlama yaşı açısından bir fark bulunamamıştır (10).

Hastalığın süresi ile ilgili araştırma sonuçları da çelişkili görünmektedir. Bir çok çalışmada hastalığın süresi ile tedaviye yanıt olasılığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (7,8,13,15). Stein ve arkadaşları (11), süre uzadıkça sitaloprama yanıt olasılığının azaldığını, bunun tersine Alarcon ve arkadaşları (12) ise hastalık süresinin uzun olması durumunda klomipramine yanıtın daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Aile öyküsünün tedavi yanıtı ile ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Erzegovesi ve arkadaşları (7) pozitif aile öyküsünün olumlu seyrin güçlü öngörücüsü olduğunu bulurken, Alarcon ve arkadaşları (12) tedaviye yanıtın iyi ve kötü olduğu gruplar arasında aile öyküsü yönünden anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Klinik Özellikler

Remisyon öyküsünün olması (6) veya geçmişte herhangi bir ilaç tedavisi almamış olma (6,8,11) tedaviye yanıt olasılığını arttırmaktadır. Bir çalışmada önceki farmakolojik tedavinin başarılı olup olmamasının sonucu değiştirmedığı bulunmuştur (11). Ackerman ve arkadaşları (6), fluoksetinle düzelmenin önceden ilaç tedavisi almayanlarda en fazla, tek başına ilaç tedavisi almış olanlarda ise en az olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca tedaviye kısa sürede yanıt vermeyen kişilerin yaklaşık %40'ı, tedaviye devam edildiğinde 6 ay içerisinde yeterli klinik düzelme gösterebilmektedir (15). Benzer şekilde 8 haftadan daha uzun süre tedaviye devam edilmesi halinde başarı oranı yükselmektedir (11). Bazı hastaların tedaviye geç cevap verdiği, yeterli dozda uy-

gun ilaca rağmen kısa sürede yanıt alınamayan olgularda tedaviye devam edilmesi gerektiği ortadadır.

YBOKÖ ile yapılan değerlendirmelerde tedaviden önceki obsesif kompulsif semptomların şiddetinin tedaviye kötü yanıt ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (8,11,12). Stein ve arkadaşları (11), tedavi öncesi YBOKÖ total skoru 25 olanlar için, 20 olan hasta grubuna göre sitaloprama yanıt ihtimalinin %60 daha düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bazı çalışmalarda ise tedavi öncesi YBOKÖ kompulsiyon alt skorunun yüksek olmasının, obsesyon alt skoruna göre tedaviyi daha olumsuz etkilediği bulunmuştur (8,12). Ayrıca tedaviye geç yanıt verenlerin başlangıçta daha yüksek total YBOKÖ skorlarına sahip olduğu bildirilmektedir (15). Dolayısıyla OKB'nin şiddeti yanıtın gecikmesinde etkili olabilir. Belirti şiddetini ölçmede KGLÖ'nün esas alındığı çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir (4,17). Bunlara karşın Erzegovesi ve arkadaşları (7), çeşitli serotonerjik ajanlara yanıt veren ve vermeyenler arasında tedavi öncesi total YBOKÖ skorları açısından anlamlı fark bulamamış, Ackerman ve arkadaşları (6) ise özellikle obsesyonlardan daha çok yakınarlarda olmak üzere OKB şiddetinin seyri olumlu etkilediğini ileri sürmüştür. Çok merkezli başka bir çalışmada da tedavi öncesi total YBOKÖ skoru ve klinik tabloya obsesyon ya da kompulsiyon hakimiyetinin tedavi sonucu ile ilişkisi bulunamamıştır (20).

Bazı çalışmalarda obsesyon ve kompulsiyon tiplerinin ilaç tedavisine yanıtı etkileyebileceği gösterilmiştir. Buna göre temizleme ritüelleri (12) ile somatik (7) ve biriktirme (21) obsesyonları klinik sonucu kötü yönde etkileyebilmektedir. Ayrıca Alonso ve arkadaşları (10) cinsel ve dinsel obsesyonların OKB'nin uzun sürede kötü seyrin öngörücüsü olduğunu öne sürmüşlerdir. Denys ve arkadaşları (8) ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bulaşma obsesyonlarının iyi yanıtla, dinsel ve cinsel obsesyonların yetersiz yanıtla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bunlara karşın çok merkezli bir çalışmada obsesyon ve kompulsiyon tipleri klomipramine yanıtla ilişkisiz bulunmuştur (13).

OKB hastalarının yaklaşık %30 kadarında zayıf içgörü bildirilmektedir (22,23). Son zamanlarda zayıf içgörünün serotonerjik ajanlarla düzelme olumsuz etkilediği (7,9,17,24,25), hatta bu özelliğin tedaviye kötü yanıtın yüksek düzeyde (9) veya en önemli (7) öngörücüsü olduğu bildirilmektedir. Kishore ve arkadaşları (9),

SGL'lere yanıt oranını içgörüsü iyi olanlarda %63, zayıf olanlarda %33 bulmuş, Catapano ve arkadaşları (24) ise normal içgörülü hastaların %52'sinin tedaviye yanıt verirken, zayıf içgörülü hastaların hiç birinin tedaviye yanıt vermediğini bildirmiştir. Öte yandan Eisen ve arkadaşları (26), tedavi öncesi içgörü düzeyinin sertraline yanıtın öngörücüsü olmadığını bulmuşlardır. Yeni yapılan bir çalışmada ise, rasyonel düşünce ile hezeyan arasında yer alan ve hastaların kuvvetle inandığı, aksi bilgiler durumunda güçlü afektif yanıt gösterdiği düşünceler olarak tanımlanan aşırı değerlendirilmiş düşüncelerin fluvoksamin ile obsesyonlardaki düzelme olumsuz etkilediği bulunmuştur (27).

Eksen I Komorbiditesi

OKB hastalarının yarısından fazlasına başka bir psikiyatrik bozukluk eşlik etmektedir (28). Majör depresyon bunlardan en yaygın görülenidir (28-30). Dolayısıyla OKB'de seyre etkisi olabilecek komorbid eksen I bozukluklardan majör depresyon üzerine yoğunlaşmış, fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

İki yıllık bir izlem çalışmasında majör depresyonun OKB seyri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamış (5), 12 haftalık başka bir çalışmada da çeşitli SGL'lere yanıt verenler ve vermeyenler arasında majör depresyon sıklığının benzer olduğu gözlenmiştir (7). Klomipraminle yapılan çok merkezli bir çalışmada da tedavi öncesi Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) skorları ve sekonder depresyonun varlığı ya da yokluğunun tedavi sonucunu etkilemediği bulunmuştur (20). Bunlara karşın Steketee ve arkadaşları (4) tarafından yapılan 5 yıllık ileriye dönük bir çalışmada majör depresyon komorbiditesinin, OKB'de kısmi düzelme ihtimalini belirgin olmasa da azalttığı, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk ve agorafobili panik bozukluk komorbiditelerinin ise OKB seyri üzerinde öngörücü olmadığı bulunmuştur. Ayrıca Ackerman ve arkadaşları biri klomipramin (13), diğeri fluoksetinle (6) yaptıkları iki çalışmada tedavi öncesi depresyon skorları ile ilaca yanıt arasında doğrusal olmayan bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmalarda 4'den düşük, 16'dan yüksek HAM-D puanlarına sahip hastalarda daha yüksek başarı oranına ulaşıldığı bildirilmiştir. Öte yandan HAM-D skoru 16 ve üzeri olanların dışlandığı başka bir çalışmada tedavi öncesi 6-15 arası puanın ilaç tedavisine iyi

yanıtın göstergesi olduğu gözlenmiştir (8).

Majör depresyondan başka tik bozuklukları (31), bipolar bozukluk (17), yeme bozuklukları (17) ve sosyal fobinin (32) birlikte bulunmasının tedaviyi zorlaştırdığını ileri süren çalışmalar da vardır.

Eksen II Komorbiditesi

OKB hastalarının %50-75'i aynı zamanda en az bir kişilik bozukluğunun tanı kriterlerini de karşılamaktadır (33,34). Bu oranlar eksen II komorbiditesinin tedavi yanıtını etkileyip etkilemediği sorusunu akla getirmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda eşlik eden kişilik bozukluklarının sayısı (35), şizotipal kişilik bozukluğu (35,36), büyüsel, paranoid ve referans düşünceler ile alışılmadık algısal yaşantıları içeren pozitif şizotipal kişilik belirtileri (14), genel olarak A kümesi kişilik bozuklukları (15,35), obsesif kompulsif kişilik bozukluğu (37), borderline ve çekingen kişilik bozukluklarının (35) tedavi yanıtını olumsuz etkilediği bulunmuştur. Bunlara karşın Erzegovesi ve arkadaşları (7) serotonerjik ajanlara yanıt veren ve vermeyenler arasında şizotipal ve obsesif kompulsif kişilik bozuklukları komorbiditeleri, Denys ve arkadaşları (8) ise eksen II komorbidite oranları bakımından fark bulamamışlardır.

Biyolojik Etkenler

Son 20 yıldır OKB etyolojisinde üzerinde durulan biyolojik etkenlerin tedavi yanıtına etkisi de giderek daha çok ilgi konusu haline gelmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar genellikle serotonerjik işlev araştırmaları ve beyin görüntüleme tekniklerine odaklanmıştır. Klomipramine yanıt vermeyenlerde bir parsiyel 5-hidroksitriptamin (5-HT) agonisti olan m-klorofenilpiperazin (mCPP)'e prolaktin yanıtının daha kütleşmiş bulunması, serotonin işlev ölçümlerinin SGL'lere yanıtı öngörmede yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (38). Yeni yapılan bir diğer çalışmada ise SGL tedavisi ile düzelme gösteren hastaların tedaviden önce daha yüksek kan 5-HT konsantrasyonlarına sahip olduğu, SGL tedavisinin kan 5-HT konsantrasyonunu azalttığı ve kan 5-HT konsantrasyonunun klinik düzelme için bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (39).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası pozitron emis-

yon tomografisi (PET) ile değerlendirildiği bir çalışmada sadece paroksetine yanıt veren olgularda sağ kaudat, putamen ve talamustaki glukoz metabolizmasında azalma tespit edilmiştir (40). Başka bir çalışmada da yine paroksetine yanıt verenlerde vermeyenlere göre sağ orbitofrontal korteks ve sağ kaudat çekirdekteki glukoz metabolizmalarında daha büyük azalmalar olduğu ve tedavi öncesinde bilateral orbitofrontal kortekste saptanan daha düşük metabolizmanın tedaviye olumlu yanıtın öngörücüsü olabileceği bildirilmiştir (41).

PET ile yapılan başka çalışmalarda da tedavi öncesi sol orbitofrontal kortekste daha düşük metabolik aktivite (42) ve bilateral orbitofrontal kortekste daha düşük serebral kan akımının (43), posterior singulat kortekste daha yüksek metabolik aktivitenin (44) ilaç tedavisine iyi yanıtın öngörücüsü olduğu ve bu bulguların yaş, OKB'nin şiddeti ve majör depresyonun eşlik edip etmesinden bağımsız olduğu bildirilmiştir (43,44).

Anterior singulotomi planlanan hastalarda, ameliyat öncesi sağ posterior singulat kortekste metabolik hiperaktivite, ameliyat sonrası daha iyi sonuç ile ilişkilendirilmiştir (45). Bu bulgu geleneksel yöntemlere dirençli olgularda, psikocerrahiye karar vermede yardımcı olabilir.

Sonuç

OKB'li hastaların yaklaşık yarısının ilaç tedavisine yeterince yanıt vermemesi nedeniyle, OKB'de ilaç tedavisine yanıt ile ilişkili etkenleri konu alan araştırmalar giderek artmaktadır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçları yeterince uyumlu değildir. Bu durum, yapılan çalışmaların genellikle hastalığın seyrini etkileyebilecek olası etkenlerden sadece biri veya bir kaçını ele almalarından kaynaklanabilir. Örneğin, sosyodemografik özellikler, hastalığın başlama yaşı, şekli, süresi, aile öyküsü, klinik özellikler, eksen I ve eksen II ek tanıların tamamının birlikte araştırıldığı ve bunların çok değişkenli analizlerinin yapıldığı çalışma sayısı oldukça azdır. Sonuçların çelişkili olması, OKB'nin heterojen özelliklere ve son yıllarda üzerinde durulan klinik ve genetik olarak alt tiplere sahip bir bozukluk olmasıyla da ilişkili olabilir. Gelecekteki çalışmaların farklı OKB alt tiplerini temel alarak yapılması, daha tutarlı sonuçların elde edilmesini sağlayabilir. Ayrıca çalışmalarda tedaviye yanıt için alınan 'tedavi öncesi YBOKÖ total

skorunda en az %35 azalma' ölçütü yeterli olmayabilir. Yanıt ölçütünün depresyonda uygulananlara benzer şekilde "tedavi öncesi YBOKÖ skorlarında en az %50 azalmanın" alındığı veya YBOKÖ total skorları esas alınarak hafif, orta, belirgin yanıt gibi kategorizasyonların yapıldığı araştırma sonuçları daha anlamlı bilgiler sağlayabilir. Nitekim YBOKÖ total skorlarında %35'lik bir azalma ile örneğin %70-80'lik bir azalmanın aynı kategoride değerlendirilmesi önemli bir yöntemsel yeterlilik oluşturabilmektedir. Bunların yanında sonuçların tutarsız olmasında şimdiye kadar araştırılmamış olan hastaların yaşam kalitesi, stresli yaşam olayları, hasta yakınlarının semptomlara karşı tutum ve davranışları gibi daha çok çevresel olmak üzere olası bir takım etkenlerin de rolü olabilir. Örneğin, çoğu aile üyesi OKB'li bireye karşı değişik davranışsal tedavi edici yaklaşıma

sahipken, kimi aile üyeleri ise belirtileri pekiştirici rol oynayabilmekte ve bu sorun ilaç tedavisine yanıtı değerlendirilmede dikkate alınamamaktadır.

Çalışma sonuçlarının çelişkili ve yanıtı öngörmede yetersiz olmasına karşın, sosyodemografik özelliklerin ilaca yanıtı etkilemediği; erken başlangıcın tedaviye yanıtı olumsuz etkilediği ve bu olguların daha fazla tedavi girişimine ihtiyaç duydukları; uzun süreli ilaç tedavisinin daha iyi yanıt verdiği; zayıf içgörü düzeyinin tedavi sonucunu olumsuz etkilediği sonucuna varılabilir. Psikiyatristlerin hastaya özgü tedavi stratejisini önceden belirlemesini sağlayacak daha sağlıklı bilgilere ulaşabilmek için olası tüm etkenlerin bir arada değerlendirildiği, OKB'nin farklı alt tiplerini de içeren geniş ölçekli çalışmalar ve bunların metanalizlerine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

- Goodman WK, McDougle CJ, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(Suppl.4): S29-S37
- Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A, Lensi P, Ravagli S, Marenmani I, Cassano GB. Episodic course in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 240-244
- Fontanelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: an exploratory clinical and therapeutic study. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 127-133
- Steketee G, Eisen JL, Dyck I, Warshaw M, Rasmussen S. Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1999; 89: 229-238
- Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, Warshaw MG, DeMarco LM, Luce DD, Rasmussen SA. Patterns of remission and relaps in obsessive-compulsive disorder: A 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 346-351
- Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A. Clinical characteristics of response to fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 185-192
- Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P, Diaferia G, Locatelli M, Bellodi L. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 488-492
- Denys D, Burger H, van Megan H, de Geus F, Westenberg H. A score for predicting response to pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 315-322
- Kishore RV, Samar R, Janardhan Reddy YC, Chandrasekhar CR, Thennarasu K. Clinical characteristics and treatment response in poor and good insight obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 202-208
- Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P, Vallejo J. Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 535-540
- Stein DJ, Montgomery SA, Kasper S, Tanghoj P. Predictors of response to pharmacotherapy with citalopram in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 357-361
- Alarcon RD, Libb JW, Spittler D. A predictive study of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 210-213
- Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A, Morgenstern H, Katz RJ. Predictors of treatment response in obsessive-compulsive disorder: Multivariate analyses from a multicenter trial of clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 247-254
- Moritz S, Fricke S, Jacobsen D, Kloss M, Wein C, Rufer M, Katenkamp P, Farhumand R, Hand I. Positive schizotypal symptoms predict treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 2004; 42: 217-227
- de Haan E, van oppen P, van Balkom AJLM, Spinhoven P, Hoogduin KAL, Van Dyck R. Prediction of outcome and early vs late improvement in OCD patients treated with cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 354-361
- Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive compulsive disorder Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 101-107
- Hollander E, Beinstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen SA, Ravizza L, Benkelfat C, Saxena S, Greenberg BD, Sasson Y, Zohar J. Refractory obsessive-compulsive disorder: State-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(Suppl.6): S20-S29

18. Rosario-Campos MC, Leckman JF, Marcadante MT, Shavitt RG, da Silva Prado H, Sada P, Zamignani D, Miguel EC. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1899-1903
19. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 121-27
20. Devaugh-Geiss I, Katz R, Landau P, Goodman W, Rasmussen S. Clinical predictors of treatment response in obsessive-compulsive disorder: exploratory analyses from multicenter trials of clomipramine. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 54-59
21. Black DW, Monahan P, Gable J, Blum N, Clancy G, Baker P. Hoarding and treatment response in 38 nondepressed subjects with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 420-425
22. Türksoy N, Tükel R, Özdemir Ö, Karali A. Comparison of clinical characteristic in good and poor insight obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 2002; 16: 413-423
23. Matsunaga H, Kirike N, Matsui T, Oya K, Iwasaki Y, Koshimune K, Miyata A, Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Compr Psychiatry* 2002; 43:150-157
24. Catapano F, Sperandeo R, Perris F, Lanzaro M, Maj M. Insight and resistance in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychopathology* 2001; 34: 62-68
25. Tot Ş, Yazıcı K, Yazıcı A, Erdem P, Bal N, Buturak V. Obsesif kompulsif bozuklukta tedaviye cevapla ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2003; 4: 197-200
26. Eisen JL, Rasmussen SA, Phillips KA, Price LH, Davidson J, Lydiard RB, Ninan P, Piggott T. Insight and treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 494-497
27. Neziroğlu F, Pinto A, Yaryura-Tobias JA, McKay D. Overvalued ideation as a predictor of fluvoxamine response in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2004; 125: 53-60
28. Piggott TA, L'Heureux F, Dubbert B, Bernstein S, Murphy DL. Obsessive-compulsive disorder: Comorbid conditions. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(Suppl.10): S15-S27
29. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(Suppl.4): S4-S10
30. Tükel R, Polat A, Özdemir Ö, Aksüt D, Türksoy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2002; 43: 204-209
31. Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, Hamburger SD, Bartko JJ, Rapoport JL. A 2-to 7-year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 429-439
32. Carrasco JL, Hollander E, Schneier FR, Liebowitz MR. Treatment outcome of obsessive compulsive disorder with comorbid social phobia. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 387-391
33. Bejerot S, Ekselius L, von Knorring L. Comorbidity between obsessive-compulsive disorder (OCD) and personality disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 398-402
34. Baer L, Jenike MA, Ricciardi JN, Holland AD, Seymour RJ, Minichiello WE, Buttolph L. Standardized assessment of personality disorder in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 826-830
35. Baer L, Jenike MA, Black DW, Treece C, Rosenfeld R, Greist J. Effect of Axis II diagnoses on treatment outcome with clomipramine in 55 patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 862-866
36. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Schwartz CE, Carey R. Concomitant obsessive-compulsive disorder and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 530-532
37. Cavedini P, Erzegovesi S, Ronchi P, Bellodi L. Predictive value of obsessive-compulsive personality disorder in antiobsessive pharmacological treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 45-49
38. Hollander E, Stein DJ, DeCaria CM, Saoud JB, Klein DF, Liebowitz MR. A pilot study of biological predictors of treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 747-749
39. Delorme R, Chabane N, Caltebert J, Falissard B, Mouren-Simeoni MC, Roillon F, Launay JM, Leboyer M. Platelet serotonergic predictors of clinical improvement in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 18-23
40. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N, Ho MK, Huang SC, Wu HM, Baxter LR. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 250-261
41. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, Phelps ME, Baxter LR. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 683-693
42. Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel DW, Maidment K, Phelps ME, Baxter LR. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 1998; 84: 1-6
43. Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive-compulsive disorder: A PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 782-791
44. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 522-532
45. Rauch SL, Dougherty DD, Cosgrove GR, Cassem EH, Alpert NM, Price BH, Nierenberg AA, Mayberg HS, Baer L, Jenike MA, Fischman AJ. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 659-667