

Tedaviye Dirençli Bir OKB Olgusunda Naltrekson Kullanımı

Gülcan Güleç*, Yasemin Tekin Uludağ**

* Yrd. Doç. Dr., ESOĞÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

** Araş. Gör. Dr., ESOĞÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

Eskişehir

E-mail: uludagyasemin@mynet.com

Faks: +902222292811

ÖZET

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) popülasyonun yaklaşık %2'sini etkileyen şiddetli ve takatten düşürücü bir anksiyete bozukluğudur. OKB için bilişsel davranışçı terapi ve farmakoterapinin etkililiği gösterilmiştir. Bununla birlikte hastaların %40'ı SSGİ (seçici serotonin geri-alım inhibitörü) ve/veya antipsikotiklerden fayda görmez.

Narkotik antagonistler hayvanlardaki stereotipik davranışlarda olduğu gibi insanlardaki çeşitli impuls kontrol bozukluğunda kullanılmıştır.

Biz naltrekson ve venlafaksin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilen, bilişsel davranışçı tedaviyi reddeden, tedaviye dirençli bir OKB'li hastayı sunuyoruz. Her ne kadar sonuçlarımız naltrekson'un OKB semptomlarını azaltmadaki etkililiğini gösterse de, bulguların kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: naltrekson, OKB, tedaviye direnç, venlafaksin, impuls kontrol bozukluğu

ABSTRACT

The use of Naltrexone in a Case of Treatment Resistant OCD

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a frequently debilitating and often severe anxiety disorder that affects approximately 2% of the population. Treatments that have shown efficacy for OCD are cognitive-behavioral therapy, and pharmacotherapy. However, 40% of patients fail to benefit from SSRIs and/or antipsychotics.

The use of narcotic antagonists has been undertaken before for various impulse-control disorders in humans, as well as for stereotypical behavior in animals.

We report rejected cognitive-behavioral therapy a case of treatment-resistant OCD that was successfully treated with a pharmacological combination naltrexone and venlafaxine.

Although our result suggest that naltrexone is effective in reducing the symptoms of OCD, further controlled studies are needed to support this finding.

Keywords: naltrexone, OCD, treatment-resistance, venlafaxine, impulse control disorders

GİRİŞ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) intrusif (müsaadesiz gelip zorla içeri giren) düşünceler (obsesyon) ve tekrarlayıcı davranışlar (kompulsiyon) ile karakterize, oldukça sık görülen bir bozukluktur. Seçici Serotonin Geri-alım İnhibitörleri (SSGİ) farmakoterapisinde kullanılan ilk sıra ilaçlardır. Bununla birlikte OKB hastalarının %40'ı SSGİ ile tedaviye tamamen cevap vermez. Bu

hastalar için intravenöz klorimipramin, ketiyapin, olanzapin, risperidon vb. atipik antipsikotiklerin SSGİlere ilâve edilmesi gibi alternatif tedaviler tanımlamıştır. Bununla birlikte, tedaviye dirençli OKB hastalarının 1/3'ü atipik antipsikotik ilâvesine de cevap vermemektedir (Rojas-Corrales ve ark. 2007).

Naltrekson bir opioid reseptör antagonisti olup, alkolün ödüllendirici nörobiyolojik etkisini azaltarak

ağır içiciliği engellemektedir (Pettinati ve ark. 2006). Naltrekson, dopamin nöronlarını ventral tegmental alanda inhibe eder ve dopamin fonksiyonunu nukleus akkumbens ve ona bitişik bazal beyin bölgesinde etkisiz hâle getirir. Bu bölgelerdeki dopamin fonksiyonu sübjektif haz ve arzu yaşantısında görev almaktadır (Kim ve ark. 2001).

Hayvanlarda kompulsif davranışlar üzerinde narkotik antagonistlerin etkili olduğunun gösterilmesinden sonra (Warneke ve ark. 1997) insanlarda da aşırma ve arzusun primer semptom sonuçta bir ödül duygusunun yaşandığı patolojik kumar (Kim ve ark. 2001, Dannon ve ark. 2005), kleptomani (Grant 2006), kompulsif cinsel davranış, yanında trikotillomani, kendini yaralama davranışı (Hamidi ve ark. 2007), Gilles de la Tourette sendromunda (Kurlan ve ark. 1991) da etkinliğine dair çalışmalar bulunmaktadır.

1990'ların başlarından beri bazı araştırmacılar impuls kontrol bozukluklarını klinik karakteristikler, âilel geçiş, farmakolojik ve psikososyal tedaviye cevap temelinde obsesif kompulsif spektrumun bir parçası gibi kavramlaştırılabileceğini ileri sürmektedir (Dell'Osso ve ark. 2006). Bu bilgilerden yola çıkarak, farklı sonuçlar gözlenirse de tedaviye cevap vermeyen OKB'li hastalarda naltrekson'un kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır (Warneke 1997, Hamidi ve ark. 2007, Amiaz ve ark. 2008).

OLGU SUNUMU

27 yaşında, evli, kadın hasta; Allah'a şirk koşmak düşüncesi, Allah'ı düşündüğünde zihninde cinsel içerikli imajların canlanması ve bu nedenle yoğun sıkıntı yaşama, sürekli ağlama, anhedoni, işlevselliğe azalma, kilo kaybı gibi şikâyetlerle polikliniğe başvurmuş. İlk olarak 13 yaşındayken kirlenme obsesyonları, temizlenme kompulsiyonları başlamış. 18 yaşında şikâyetleri tekrarlamış. Herhangi bir hekim başvurusu olmamış. Hâmileliğinin 3. ayında şimdiki şikâyetleri başlamış. Başvurduğu psikiyatrlar tarafından 2 yıllık süre zarfında uygun doz ve sürelerde fluoksetin, klorimipramin, ketiyapin, sitalopram, sertralin, olanzapin, fluvoksamin ve risperidon tedavileri verilmiş. Herhangi bir fayda görmemiş. En son takip eden psikiyatr tarafından elektrokonvülsif terapi için kliniğimize başvurması önerilmiş.

Hasta servise yatırılarak takibe alındı. Yatışı esnâsında uygulanan YBOCS obsesyon alt toplamı 24, kompulsiyon alt toplamı 19 puan, obsesyon ve kompulsiyonları hakkında hastanın içgörüsü 3 puan, Beck Depresyon Ölçeği 38 puan, Beck Anksiyete Ölçeği 17 puan olarak değerlendirildi. İntihar düşüncesi yoktu. Venla-

faksin kullanmadığı öğrenilen hastaya venlafaksin ve bilişsel davranışçı terapi uygulanmaya başlandı. Klinik gözlemlerde sıkıntıları devam eden hastada venlafaksin dozu günde 300 mg'a kadar arttırılıp, ziprasidon 60 mg ilâve edildi. Ne olursa olsun kompulsiyonlarını durduramadığı gerekçesiyle terapiyi kesmek istedi.

Sekiz haftalık tedaviye rağmen şikâyetlerinde hiçbir değişiklik tesbit edilmeyen hastaya naltrekson başlanması düşünüldü. Hasta ilâcın endikasyonları ve yan etkileri hakkında bilgilendirildi ve endikasyon dışı naltrekson kullanımı için hastadan izin alındı. Venlafaksin 300mg/gün tedavisine 50 mg/gün naltrekson eklendi, ziprasidon kesildi. Bir hafta sonra kendi isteği ile taburcu edilen hasta ayaktan takibe alındı. Poliklinik takiplerinde 1. ayda anksiyete ve depresif düşünce içeriğinin gerilediği, işlevselliğinin düzeldiği, kompulsiyonlarının gerilediği, obsesif düşünce içeriğinin devam ettiği gözlemlendi. Taburculuğundan 6 ay sonraki poliklinik kontrolünde yapılan YBOCS obsesyon alt toplamı 11, kompulsiyon alt toplamı 0, obsesyon ve kompulsiyonları hakkında hastanın iç görüşü 1 puan, Beck Depresyon Ölçeği 7 puan, Beck Anksiyete Ölçeği de 7 puan olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

OKB içinde bir impuls-kontrol yönünün bulunması, kompulsiyon ve itkiselliğin (impulsivity) birbirine tamamen karşıt olmadığı, daha çok dikey düzlemlerde yer alabilecekleri anlamına gelir. OKB'si olan hastaların en azından bir alt grubunun çocuklarında artmış itkisellik veya agresyon kanıtı görülmesi, OKB'li hastalarda komorbid araya giren taşkınlık sendromları, kleptomani, yeme bozukluğu ve tekrarlayan kendini yaralayıcı davranışlarının gözlenmesi bunu desteklemektedir (Stein ve ark. 2006). OK spektrum bozuklukları, tehlikenin aşırı değerlendirildiği kompulsif uç ve yeterince değerlendirilmediği impulsif uç arasında devamlılık gösteren geniş bir dizi obsesif ve kompulsif bozukluk olarak görülebilir (Denys ve ark. 2006). Bu görüş impuls kontrol bozuklukları ile obsesif kompulsif spektrum bozuklukları veya OKB'nin benzer ilâçlar ile tedavi edilebileceğini düşündürmektedir.

OKB'nin bazal ganglia hipotezi OKB spektrum bozukluklarının striatum psikopatolojisinin istenmeyen yineleyici davranışlara sebep olduğu durumlardan oluştuğu yönündeki görüşe yol açmıştır. Kortikostriatal yolağın prosedürel stratejilerin kontrolüne aracılık ettiği düşünülmektedir. Birçok veri OKB'nin prosedürel stratejilerin kortikostriatal yolaktaki aksamayla karakterize olduğu hipotezini desteklemektedir. Ayrıca serotonin, dopamin, glutamaterjik sistemi içe-

ren farklı türdeki nörotransmitterler prosedürel stratejilerde rol oynayabilir (Stein ve ark. 2006).

Kortikostriatal yolağın ödül süreçlerine de aracılık ettiği düşünülmektedir. Özellikle ventral striatumun ödül beklentisinde önemli rol oynadığı anlaşılmaktadır. OKB ve madde bağımlılığının önemli fenomolojik ve psikolojik farklılıklarına rağmen OKB de bir eylem yerine getirildikten sonra amaca ulaşılması duyusunun yokluğu, insanların en sonunda işlerin “yoluna girdiği” hissine ulaşmaya kadar kompulsyonlarına tekrarlayıcı şekilde devam etmeleri ödül mekanizmasındaki bir aksama olduğunu düşündürmektedir (Stein ve ark. 2006).

Özellikle naltrekson olmak üzere opioid antagonistlerinin alkol bağımlılığında, bulimiya nervozada, kleptomanide, patolojik kumarda, tekrarlayıcı kendine zarar vermede faydalı olduğu, itkisel semptomların ödül döngüsündeki dopaminerjik nöronları inhibe ederek azaltabildiği bildirilmiştir (Rojas-Corrales ve ark. 2007, Kim ve ark. 2001, Dannon ve ark. 2005, Grant 2006, Hamidi ve ark. 2007). OKB’de naltrekson ogmentasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada (Amiaz ve ark. 2008) 5 hafta 50-100 mg naltrekson kullanımına rağmen hastaların obsesif kompulsif belirtileri azalmadığı gibi anksiyete ve depresyon şiddetlerinde artış görüldüğü bildirilmektedir. Ancak çalışmanın plasebo kontrollü çift kör bir çalışma olmasına rağmen 10 kişiden oluşan küçük örneklem grubu, hastaların tedavi rejimindeki farklılıklar sebebi ile olabilecek etkileşimler çalışmanın sınırlılıkları olarak gösterilmiştir. Opioid agoniste bağımlı olmayan bir birey bir antagonist alırsa endojen opioidlerin naltrekson’la bloke edilmesi bazı hastalarda disforik yakınmalara neden olabilir ve opiat yâhut alkol bağımlılarında bile erken dönemde tedaviden vazgeçmesine neden olabilir (Kalyoncu ve ark. 2000). Bizim hastamızda bu yakınma görülmemiştir. Amiaz ve arkadaşlarının (2008) çalışmasından farklı olarak da, hastamızda venlafaksin kullanılmıştır. Venlafaksin 300 mg/gün gibi yüksek dozlarda serotonin yanında noradrenalin ve bir miktar dopamin geri alınımını da inhibe etmesi bu şikâyetlerin ortaya çıkmamasına neden olmuş olabilir. Noradrenalinin ödül merkezindeki rolü net olmamakla birlikte OKB’de en etkili ilacın venlafaksin gibi hem serotonin hem de noradrenalin geri alınımını etkileyen klomipramin olduğu da bilinmektedir.

Hamidi ve arkadaşları (2007) 25-100 mg naltrekson kullandıkları çalışmalarının sonucunda naltrekson’un etkili bir destekleyici tedavi olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların tamamı ilk 2 hafta içinde tedaviye cevap vermiştir. Bizim hastamızda ilk hafta sonunda taburcu olmak isteyen kadar kendini iyi hissetmiş ancak 1 ay sonunda şikâyetlerinin çok belirgin olarak azaldığını bildirmiştir.

Hastamızda kompulsivite ve impulsivite ilişkisine dikkat çekecek ölçüde itki kontrol bozukluklarında etkinliği gösterilmiş olan naltrekson kompulsiyonların tamamen sonlanmasını sağlamıştır.

SONUÇ

Tedaviye dirençli OKB’de cerrahi veya elektrokonvülsif tedaviden önce bir basamak olarak naltrekson kullanımının etkin bir destekleyici tedavi olabileceğini ancak sonucun klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Amiaz R, Fostick L, Gershon A, Zohar J (2008) Naltrexon augmentation in OCD: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Eur Neuropsychopharmacol*; 18: 455-461.
- Dannon PN, Lowengrub K, Musin E, Gonopolski Y, Kotler M (2005) Sustained-release bupropion versus naltrexone in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychopharmacol*; 25: 593-596.
- Dell’Osso B, Altamura AC, Allen A, Marazziti D, Hollender E (2006) Epidemiologic and clinical updates on impulse control disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 256: 464-475.
- Denys D (2006) Obsesif-kompulsif bozukluk ve obsesif-kompulsif spektrum bozukluklarında farmakoterapi. Karamustafaoğlu O, Özdemir a, Gırmal A, Tütüncüler B, Ünsalver B, Erden T, Binbay T, Bez Y, çevirenler. Sigma Publishing Dan. ve Org. Dış. Tic. Ltd. Şti.; 147-178 (*Psychiatry Clin N Am* 2006; 29: 553-584).
- Grant JE (2006) Understanding and treating kleptomania: new models and new treatments. *Isr Psychiatry Relat Sci*; 43: 81-87.
- Hamidi A, Jahangiri B, Esfahani MN, Dadfar M (2007) Naltrexone in obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Iranian J Psychiatry Behav Sci*; 1: 16-21.
- Kalyoncu A, Mırsal H, Satır T (2000) Opiat bağımlılığında antagonist tedavi: naltrexone. *Bağımlılık Dergisi* 2000; 1: 43-49.
- Kim SW, Grant JE, Adson DE, Shin YC (2001) Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling. *Biol Psychiatry*; 49: 914-921.
- Kurlan R, Majumdar L, Deeley C, Mudholkar GS, Plumb S, Como PG (1991) A controlled trial of propoxyphene and naltrexone in patients with Tourette’s syndrome. *Ann Neurol*; 30: 19-23.
- Pettinati HM, O’Brien CP, Rabinowitz AR, Wortman SM, Oslin DW, Kampman KM, Dackis CA (2006) The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*; 26: 610-625.
- Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Mico JA. Role of atypical opiates in OCD experimental approach through the study of 5-HT2A/C receptor-mediated behavior. *Psychopharmacology* 2007; 190:221-231.
- Stein DJ, Lochner C. Obsesif-kompulsif spektrum bozuklukları: çok boyutlu bir yaklaşım. Karamustafaoğlu O, Özdemir a, Gırmal A, Tütüncüler B, Ünsalver B, Erden T, Binbay T, Bez Y, çevirenler. (2006) Sigma publishing. Dan. ve Org. Dış. Tic. Ltd. Şti. 2006; 1-10 (*Psychiatry Clin N Am*; 29: 343-351).
- Warneke L. A possible new treatment approach to obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 667-668.