

Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozuklukların Tedavisinde Glutamaterjik Modülatörlerin Rolü

Role of Glutamatergic Modulators in the Treatment of Obsessive Compulsive and Related Disorders

✉ Fatma Gül Helvacı Çelik¹, ✉ Çiçek Hocaoğlu²

¹Giresun Üniversitesi, Giresun

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize

ÖZ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) gibi bozuklukların fenomenoloji ve çalışma bulgularının benzer olması nedeniyle; trikotillomani (TTM), beden dismorfik bozukluğu (BDB), deri yolma bozukluğu (DYB) ve istifleme bozukluğu (İB) ile OKB, DSM-5'te Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar (OKİB) tanısı sınıflandırması altında yer almıştır. Bu psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavi sonuçları gibi OKB'den ayırt edici özellikleri olduğu için ayrı bir tanı olarak değerlendirilmiştir. OKİB'deki psikiyatrik bozuklukların etiyojisi tam olarak aydınlatılmamıştır ve tedavilerine ilişkin bilgiler de sınırlıdır. Öte yandan, OKİB'lu birçok hastanın tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle alternatif farmakolojik tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır. Etiyoloji üzerine yapılan son araştırmalar, bazı hastalarda beynin önemli eksitator nörotransmitteri olan glutamattaki dengesizliğe dikkat çekmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, standart farmakoterapötik yaklaşımlara yanıt vermeyen hastaların tedavisinde glutamat modülatörlerinin kullanımını desteklemektedir. Hiçbir glutamat modülatörünün OKB için etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmamasına rağmen, memantin ve riluzol için umut verici olabileceği bildirilmiştir. N-asetil sistein (NAC) için kanıtlar da bu ilacı bazı hastalar için makul bir değerlendirme haline getirmektedir. D-sikloserin ve ketamin üzerine yapılan ilginç araştırmalarda da potansiyel bir faydadan söz edilmiştir. Diğer endikasyonlar için onaylanmış bu farmakolojik ajanların etiket dışı kullanımı, özellikle dirençli OKİB'da araştırılmıştır. Bu ilaçların hepsinin farklı ve bazı durumlarda zıt mekanizmalarla çalışması da dikkat çekicidir. Ancak bu ilaçların OKİB'da kullanımı ile ilgili çalışmaların halen yetersiz olduğu unutulmamalıdır. OKİB etiyojisinde glutamat dengesizliğinin daha fazla araştırılması, glutamat modülatörlerinin tedavideki rolünü daha da aydınlatacaktır.

Anahtar sözcükler: Obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluklar, glutamat, D-sikloserin, ketamin, N-asetilsistein

ABSTRACT

Due to the shared phenomenology and research findings related to disorders like obsessive-compulsive disorder (OCD), trichotillomania (TTM), body dysmorphic disorder (BDD), skin picking disorder (SPD), hoarding disorder (HD), and OCD, these conditions are collectively classified as Obsessive-Compulsive and Related Disorders (OCRDs) in the DSM-5. Despite having distinct features from OCD in terms of course and treatment outcomes, they are categorized together. The etiology of OCRDs remains incompletely understood, and information on their treatment is limited. Traditional pharmacological approaches often fall short in addressing the needs of many OCRD patients, necessitating alternative strategies. Recent research has shed light on a potential imbalance in glutamate, a crucial excitatory neurotransmitter in the brain, among certain patients with OCRDs. Findings from these studies suggest that glutamate modulators may be beneficial for individuals who do not respond to standard pharmacotherapeutic interventions. While no glutamate modulator has conclusively proven effective for OCD, promising results have been noted for memantine and riluzole. The evidence surrounding N-acetylcysteine (NAC) also positions it as a reasonable consideration for some patients. Noteworthy research on D-cycloserine (DCS) and ketamine has indicated potential benefits, and investigations into the off-label use of these pharmacological agents, originally approved for other indications, have been particularly focused on refractory OCRDs. It is essential to highlight that these drugs operate through diverse and, in some cases, opposing mechanisms. However, it is crucial to acknowledge that the existing studies on the use of these drugs in OCRDs are still insufficient. A more in-depth exploration of glutamate imbalance in the etiology of OCRDs is needed to better understand the role of glutamate modulators in treatment.

Keywords: Obsessive compulsive and related disorders, glutamate, D-cycloserine, ketamine, N-acetylcysteine

Giriş

Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar (OKİB), Ruhsal Bozukluklar Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'na (DSM-5) yeni eklenen bir tanı grubudur (APA 2013). Bu bozuklukların obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ile benzer bir fenomenolojisi vardır. Hastalık seyri, komorbidite, ailesellik, genetik risk faktörleri ve biyobelirteçler, kişilik korelasyonları, kognitif-emosyonel işleme ve tedavi yanıtı gibi birçok alanda anksiyete bozukluklarından farklı sonuçlara sahip olmaları sebebi ile, OKİB anksiyete bozukluklarından ayrılmıştır (Stein ve ark. 2010, Grünblatt 2021).

Obsesyonlar (giriçi ve istenmeyen, tekrarlayıcı ve ısrarlı düşünceler, dürtüler veya imgeler) ve kompulsiyonlar (takıntıya yanıt olarak tekrarlanan davranışlar veya zihinsel eylemler) bu grubun ana belirtileridir. Bu grupta anksiyete, bu dürtülere bir yanıttır. DSM-5 ile iyi veya orta içgörü, zayıf içgörü ve içgörü eksikliği/sanlı inançlar gibi yeni özellikler eklenmiştir. OKB, beden dismorfik bozukluğu (BDB), deri yolma bozukluğu (DYB), trikotillomani (TTM), istifleme bozukluğu (İB), madde/ilaç kaynaklı OKB, başka bir tıbbi duruma bağlı OKB, diğer tanımlanmış OKB, tanımlanmamış OKB (örneğin: istisnai kıskançlık), OKİB alt gruplarıdır (Abramowitz ve ark. 2015). OCRD'nin hemen hemen tüm bozukluklarda tekrarlayıcı davranışlar mevcuttur. OKB, BDB ve İB gibi bazılarında bilişsel özellikler daha ön plana çıkarken, TTM ve DYB gibi bazılarında ise bedene yönelik tekrarlayıcı davranışlar daha sık görülmektedir (Van Ameringen ve ark. 2014).

OKB ve OKİB ortak etiyolojik özelliklerinin yanı sıra tedavi yaklaşımlarında da benzerlikler bulunmaktadır. OKB için serotonerjik antidepressanlar gibi kabul görmüş tedaviler, OKİB tedavilerinde de kullanılmaktadır. Bununla birlikte, OKB dışındaki OKİB tedavileri hakkında daha az şey bilinmektedir ve çok daha az sayıda küçük çalışma bulunmaktadır. Serotonerjik farmakoterapi ve klomipramin, OKB için birinci basamak tedavileridir. Orta ile yüksek dozlarda ve etkinlik görülene kadar en az üç aylık bir bekleme süresi ile önerilmektedirler. Diğer OKİB'lerin benzer tedavi seçeneklerinden fayda gördüğü ve serotonerjik ilaçların diğer OKİB'ler için de ilk tercih edilen farmakoterapi yaklaşımları olduğu belirlenmiştir (Lochner ve ark. 2014). Ancak güncel tedavi yaklaşımlarının önemli bir kısmı OKB tedavisinde fayda sağlamamaktadır (Fineberg ve ark. 2010, Dougherty ve ark. 2018). Benzer şekilde BDB, TTM, İB gibi OKİB'lerde farmakoterapi yanıtı yetersizdir (Borue ve ark. 2015, Parli ve ark. 2023). OKB için bazı yaygın ve kabul görmüş tedaviler de OKİB'lerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak mevcut tedavi yaklaşımlarının önemli bir kısmı OKİB tedavisinde fayda sağlamamaktadır. Tedaviye kısmi yanıt veren veya yanıt vermeyen birçok hasta, ciddi morbidite yaşamaya devam etmektedir. Bu durum yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu alanda yapılan son çalışmaların çoğu bir nörotransmitter olan glutamata odaklanmıştır (Pittenger 2015, Marinova ve ark. 2017).

Çok sayıda nörokimyasal ve genetik kanıt, OKİB etiyolojisinde glutamat düzensizliğine işaret etse de, bu durum henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bir dizi glutamaterjik ajan, özellikle tedaviye dirençli vakalarda endikasyon dışı kullanılmaktadır (Grados ve ark. 2015, Borue ve ark. 2015, Pittenger 2015). Memantin, riluzol, ketamin, D-sikloserin (DCS), glisin, N-asetilserin (NAC), topiramet ve lamotrijin gibi glutamaterjik modülatörlerin bazı hastalarda faydalı olabileceğine dair kanıtlar olmasına rağmen, bunların hiçbiri henüz standart tedavinin bir parçası olarak kabul edilmemektedir. Ancak bu ajanlar, yeterince etkili oldukları kanıtlanmasa da terapötik stratejilere dirençli bireyler için iyi bir seçenek olabilir. Bu çalışmada glutamat modülatörlerinin OKKB tedavisinde kullanımına yönelik çalışmalar gözden geçirilerek güncel literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Glutamaterjik Sistem ve OKİB

Beyindeki ana uyarıcı nörotransmitter olan glutamat, aynı zamanda inhibitör bir nörotransmitter olan gama-aminobütirik asidin (GABA) öncüsüdür (Niciu ve ark. 2012). Glutamat salınımı ve geri alımı, Veziküler Glutamate antiporter ve Eksitator amino asit taşıyıcılar (EAAT) tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Glutamaterjik nöronlar bazal ganglionlar, beyincik, beyin sapı devreleri gibi beyinin çeşitli bölgelerine dağılmaktadır (Pittenger ve ark. 2011). Glutamatın iki reseptör alt grubu vardır; glutamat tarafından açılan katyon kanalları olan iyonotropik (AMPA, kainat ve NMDA) ve çeşitli hücre içi sinyal kaskadlarına bağlı metabotropik (mGLU1-8) reseptörler. İyonotropik reseptörler hızlı etki gösterirken, metabotropik reseptörler hücrel ve nükleer değişikliklere neden olarak daha uzun süreli etkilere neden olur. Glutamat ve diğer nörotransmitterler arasında da karmaşık bir ilişki vardır.

Glutamat şizofreni, duygudurum bozuklukları ve OKB gibi birçok psikiyatrik bozukluğun etyopatogenezinde rol almaktadır (Pittenger ve ark. 2011). Glutamaterjik sistemin OKİB'deki rolü, OKB çalışmalarından (beyin görüntüleme, genomik, beyin omurilik sıvısı biyokimyasal değerlendirmesi ve hayvan modelleme çalışmaları)

gelmektedir ve sonuçlar, glutamaterjik ajanların bu bozukluklarda etkili olabileceğini göstermiştir (Goodman ve ark. 2021). Özellikle, NAC'nin TTM ve DYB'de etkili olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Topiramet, lamotrijin, ketamin ve memantin gibi glutamaterjik ajanlar da OKİB tedavilerinde değerlendirilmektedir (Sani ve ark. 2019, Grant ve ark. 2023). Ayrıca nörogörüntüleme çalışmalarında TTM ve BDB gibi OKİB'lerde glutamaterjik sistem değişikliklerini gösterebilecek subkortikal bölge farklılıkları (striatal topografi modeli) da saptanmıştır (Rauch ve ark. 2003, Atmaca ve ark. 2010, Isobe ve ark. 2018).

Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal Devre (KSTK) ve OKİB

OKB'de iyi bilinen anomalilerden biri, orbitofrontal korteks (OFK) ve KSTK devrelerindeki işlev bozukluğudur. OFK ve KSTK, alışılmış davranış öğrenmesi ve hedefe yönelik davranış kontrolünde önemli roller oynar. Özellikle, KSTK işlev bozukluğu, hedefe yönelik ve alışılmış davranışsal kontrolde aksamalara neden olabilir. KSTK, fronto-kortikal ve subkortikal alanları birbirine bağlar. Bu projeksiyonlar kortikal nöronlara, striatuma (GABA-erjik orta dikenli nöronlar üzerindeki glutamaterjik sinapslar), globus pallidus pars internalis (GPi) ve substantia nigra pars reticulata'ya (SNr) bağlanır. Bu bağlantı iki yoldan oluşur, 'doğrudan yolak' a (striato-nigral) dopamin reseptörü tip 1 (D1R) aracılık eder ve 'dolaylı yolak' a (striato-pallidal) dopamin reseptörü tip 2 (D2R) aracılık eder. Bu yollar arasında bir denge vardır ve "gaz-fren" aktivitesi ile talamusa engelleyici bir ton gönderirler. Doğrudan yoldaki artmış aktivite dengesizliği, talamusun engelleyici etkisini ortadan kaldırır ve tekrarlayan davranış dizilerine yol açar (Ting ve Feng 2008). Baxter'in modeli, glutamat ve GABA tarafından kontrol edilen doğrudan ve dolaylı yolların dengesizliğinin OKB'nin etiyopatogenezinden sorumlu olduğunu öne sürmektedir ve en çok kabul gören modeldir. Doğrudan yolun aşırı aktivitesine neden olan artmış glutamaterjik aktivite, OKB gelişiminin altında yatıyor olabilir (Wu ve ark. 2012). Böylece, CSTC'nin hiperaktivasyonu veya hiper bağlantısı, kontrolsüz bir pozitif geri besleme döngüsüne yol açabilir ve kompulsiyonları gerçekleştirme dürtüsünü tetikleyebilir, bu da kompulsiyonları uygulama alışkanlığını pekiştirerek onları gerçekleştirme ihtiyacını artırabilir (Burguière ve ark. 2015, Dougherty ve ark.2020).

OKİB'de Glutamat Disfonksiyonunun Kanıtları

Morfolojik ve işlevsel nörogörüntüleme çalışmaları, OKB'de KSTK'de anormallikler göstermiştir. Proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmalarında OKB'de glutamat düzensizliğine dair bazı kanıtlar bulunmuştur (Maia ve ark. 2008, Rotge ve ark. 2010). Glutamat taşıyıcılarını (EAAC1, EAAT3), NMDA alt birimlerini (GRIN2B), kainat alt birimlerini (GRIK2/3) ve postsinaptik yoğunluk birimlerinin (DLGAP1) üyelerini kodlayan genlerin OKB ve varyantları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Erkek OKB hastalarında SLC1A1 (glutamat transporter gen) gen mutasyonları arasında bir ilişki bulunmuştur (Arnold ve ark. 2004, Stewart ve ark. 2007, Alonso ve ark. 2012). Knockout fare çalışmalarında, NMDA alt birimlerini kontrol eden genlerdeki anormalliklerin de OKB benzeri davranışlarla sonuçlandığı bulunmuştur (Wu ve ark. 2012). Genetik çalışmalar, glutamatla ilişkili genler ile OKB arasında bağlantılar bulsa da, genetik çalışmaların sınırlamaları vardır ve bu bulgular, tüm OKİB vakalarına genellenemeyebilir.

Bu mekanizma insan ve hayvan çalışmaları ile genetik çalışmalarda not edilmiştir. Ancak, bu ilişkinin kesin doğası hala belirsizliğini korumaktadır. Nörogörüntüleme ve nörofizyolojik çalışmalar glutamat disfonksiyonu ile OKB arasında ilişki bulsa da, bu bulgular mevcut verilerle tüm OKİB'lara genellenemez. Kanıtlar, glutamat disfonksiyonunun OKİB'lerin etiyolojisinde yer aldığını öne sürerken, bu disfonksiyonun terapötik olarak nasıl hedeflenebileceği henüz net değildir. Mevcut kanıtlara rağmen, glutamat disfonksiyonu ve bunun OKİB'lerle ilişkisi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

OKB'de Glutamaterjik Ajanlar

OKB'nin birinci basamak tedavileri, bilişsel davranışçı terapi (BDT) ve serotonin geri alım inhibitörleri (SGI) ile farmakolojik tedavilerdir (Reddy ve ark. 2017). Ancak uygun tedavi uygulanmasına rağmen %30-60 OKB tanılı hasta tedaviye yeterli yanıt vermemektedir (Hadi ve ark. 2021). OKB'nin etiyopatogenezindeki glutamat hipotezinden yola çıkılarak, glutamaterjik ajanlar OKİB'lerin tedavilerinde en heyecan verici ajanlar haline gelmiştir. Glutamaterjik ajanlar, çoklu mekanizmalarla hareket eder ve glutamat modülatörleri olarak tanımlanır. Bunlar, glutamat iletiminde değişiklikleri indüklemek üzere hareket eden reseptör antagonistleri, glutamat yardımcı agonistleri, geri alım inhibitörleri ve iyon kanalı modülatörleri olabilirler. OKB tedavisinde kullanılan glutamaterjik modülatörlerin hiçbiri ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayına sahip değildir (Hadi ve ark. 2021). Çünkü OKİB'ler için yeni tedavilerin onaylanmasında gerekli adımlar henüz tamamlanmamıştır.

Memantin

Memantin non-kompetitif bir NMDA reseptör antagonistidir. Memantin, nöronal disfonksiyona neden olabilecek süregelen yükselmiş glutamat etkilerini inhibe eder (Lu ve Nasrallah 2018). Direk yolak hiperaktivitesini azaltarak; OFK, anterior singulat korteks, hipokampus ve amigdala arasındaki anormal bağlantıyı regüle edebilir (Vlček ve ark. 2018). Açık etiketli çalışmalar SRI tedavisine memantin eklenmesinin net etkisini yansıtmıştır (Stewart ve ark. 2010, Bakhla ve ark. 2013)

Bu çalışmalardan ilkinde standart tedavi alan 44 OKB tanılı hastanın 22'sine SRI tedavisine memantin eklenmiş ve memantin eklenen grupta depresyon ve obsesif belirtilerin şiddetinde azalma bildirilmiştir (Stewart ve ark. 2010). Diğer çalışmada beş yıldan uzun süredir çeşitli ilaçlar kullanılan ancak yanıt alınamayan 12 OKB tanılı hastada güçlendirici ajan olarak 10 mg/gün memantin eklenmiştir. Bu 12 haftalık açık etiketli çalışmada, OKB semptomları ve ilaç yan etkileri izlenmiştir. Çalışma sonucunda yazarlar, 12 hastadan 8'inin Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeği'nde (Y-BOCS) %25 veya daha fazla azalma ile net fayda elde ettiğini ve ilacın hiçbir yan etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (Bakhla ve diğerleri 2013).

Dört randomize kontrollü çalışma (RKÇ) SRI'lara ekleme tedavisi olarak memantin ve plaseboyu değerlendirmiştir. Bu çalışmalardan üçünde memantin ekleme tedavisi belirtilerde azalma bildirilmiştir. On iki haftalık, plasebo kontrollü RKÇ, OKB tanısı olan 40 yatan hastayı içermektedir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) veya klomipramin kullanan hastaların tedavisine memantin eklenmiş ve plasebo verilen grupla karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda memantin eklenen grupta hastalık şiddeti ve semptomlarında azalma olduğu belirtilmiştir (Haghighi ve ark. 2013). Başka bir randomize, plasebo kontrollü sekiz haftalık çalışmada, Y-BOCS skoru ≥ 21 olan ve DSM-IV-TR'ye göre OKB tanısı konan 42 hastaya fluvoksamine ek olarak rastgele memantin (ilk hafta ≥ 10 mg/gün ve ardından 20 mg/gün) veya plasebo uygulanmıştır. Çalışma sonucunda iki grup arasında yan etkiler açısından fark bulunmamıştır. Yazarlar orta ve şiddetli OKB belirtileri olan hastalarda fluvoksamine memantin eklenmesinin kısa dönemde belirtilerin kontrolünde etkili olduğunu bildirmişlerdir (Ghaleiha ve ark. 2013). SSGI dirençli OKB tanılı 32 hasta ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, tedaviye rastgele 20 mg/gün memantin veya plasebo eklenmiştir. On iki hafta sonunda yapılan değerlendirmede, SSGI monoterapisine dirençli ağır OKB hastalarında memantin etkili ve iyi tolere edilen bir güçlendirme ajanı olduğu belirtilmiştir (Modarresi ve ark. 2018). Son RKÇ'de ise memantin, plasebo ve gabapentin eklenmesinin belirtilerde bir azalmaya yol açmamıştır. Bu çalışmaların sonuçlarından farklı olarak, OKB'si olan 99 hastayı içeren çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, standart SSGI tedavisine ek olarak memantin, gabapentin ve plasebo uygulanmıştır. On iki haftalık sürenin sonunda, her üç grubun tedavi yanıtlarında fark yoktu. Ayrıca gabapentin ve memantin gibi glutamaterjik ilaçların eklenmesinin OKB hastalarında ek bir olumlu etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca yazarlar deri döküntüsü, uyuşukluk, kaygı ve baş dönmesi gibi yan etkiler bildirmişlerdir (Farnia ve ark. 2018). Yakın zamanda yapılan bir inceleme, memantin OKB'de güçlendirme tedavisi olarak olumlu bir etki gösterdiği sonucuna varmıştır (Marinova ve ark. 2017).

Erişkin OKB'de memantin ile güçlendirmeyi değerlendiren yakın bir metaanalizde; 3 küçük, açık etiketli kontrolü olmayan çalışma ile 4 küçük ila orta, çift kör, randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş; anlamlı bir ortalama azalma bulunmuştur. Aynı metaanaliz 4 RKÇ'yi kategorik analizlerle değerlendirmiş ve memantin takviyesi alan OKB hastalarının tedaviye yanıt verme olasılığının plasebo alanlara göre 3,61 kat daha fazla olduğunu saptamıştır (Modarresi ve ark. 2019).

Ketamin

Ketamin, "kullanıma bağlı" bir NMDA antagonistidir ve NMDA halihazırda aktif olduğunda glutamat salınımını artırabilir. Spontan glutamaterjik nörotransmitter salınımı altında sinaptik NMDA reseptör aktivitesini bloke eder ve aşağı akış sinyalinin modüle eder (Aan ve ark. 2012, Suzuki ve Kanzo 2020). Ketamin, muhtemelen GABA internöronlarında NMDA reseptörünü bloke ederek kortekste piramidal nöral aktivitenin disinhibisyonuna yol açar, ardından glutamat salınımını artırarak; AMPA reseptörü aktivasyonu, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) salgılanması rapamisin (mTOR) sinyali memeli hedefinin aktivasyonu dahil olmak üzere bir dizi sinyal yolağını tetikler (Krystal ve ark. 2013).

OKB'deki ketamin mekanizmasının kesin doğası belirsizdir. Literatürde OKB'de ketamin kullanımına ilişkin yalnızca bir RKÇ ve açık etiketli rapor bulunmaktadır. Bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, OKB tanısı olan toplam 15 hastaya (biri salin, diğeri ketamin) bir hafta arayla 40 dakikalık iki intravenöz infüzyon uygulanmıştır. Plasebo alan deneklerle (n=7) karşılaştırıldığında, ketamin alanlarda (n=8) infüzyon sırasında

obsesyonlarda anlamlı iyileşme bildirilmiştir. İnfüzyondan bir hafta sonra, ketamin alanların %50'si tedavi yanıtı ölçütlerini karşılamıştır (Y-BOCS'de \geq %35 azalma). Yazarlar, OKB'si olan bazı hastalarda tek bir intravenöz ketamin dozunun hızlı anti-OKB etkilerinin en az bir hafta sürebileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışma, OKB'nin glutamaterjik hipoteziyle tutarlı olarak, glutamat nörotransmisyonunu etkileyen bir ilacın SRI kullanmadan OKB semptomlarını azaltabileceğini gösteren ilk randomize kontrollü çalışmadır (Rodriguez ve ark. 2013).

Açık etiketli bir çalışmada bir haftadan uzun sürmeyen geçici iyileşme bildirilmiştir. Bu açık etiketli çalışmada tedaviye dirençli OKB tanısı alan 10 hastaya ketamin (40 dakikada 0,5 mg/kg IV) uygulanmış, tedaviden 1-3 gün sonra OKB belirtilerinde %35'in üzerinde, depresif belirtilerde %50'nin üzerinde düzelme olduğu saptanmıştır. Ancak ketaminin akut etkileri ortadan kalktıktan sonra OKB semptomlarındaki düzelmenin devam etmediği bildirilmiştir (Bloch ve ark. 2012).

Başka bir açık etiketli çalışmada, BDT'ye ketamin infüzyon takviyesinin bazı yararları gösterilmiştir. Bu çalışmada katılımcılara, 40 dakikalık tek bir IV ketamin infüzyonu (doz = 0,5 mg/kg) ve ardından iki hafta boyunca 10 seans bir saatlik BDT uygulanmış; ketamin başlanan 10 hastadan dokuzu infüzyonu tamamlamıştır. Hastalar, infüzyondan sonra obsesif semptom şiddetinde hızlı bir azalma bildirmişlerdir. Yazarlar, BDT seanslarının ketaminden kaynaklanan iyileşmeyi sürdürmelerine yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, iki haftalık BDT'den sonra görülen iyileşmenin BDT eklenmesinden mi yoksa ketaminin etkilerinin daha önce açıklanandan daha uzun süre devam edip etmediğinden mi olduğunu belirlemek için randomize kontrollü bir çalışmada test edilmesi gerekir (Rodriguez ve ark. 2016). Kanıtlar, ketaminin tedavi edilmemiş OKB hastalarında ek yararları olabileceğini ve OKB için daha sistematik araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

N-Asetil Sistein

N-asetil sistein (NAC) antioksidan, hepatoprotektif ve mukolitik etkilere sahiptir. NAC, merkezi sinir sisteminde (MSS) sistine dönüştürülür, sistein, sistin glutamat ters taşıyıcısı tarafından glutamatla yer değiştirir, böylece mGluR2/3 reseptörlerini aktive eder. Sinaptik glutamat salınımını inhibe ederek ekstraselüler glutamat seviyelerinin düzenlenmesine yol açar. Sistein bileşeninin glutamat döngüsündeki rolü nedeniyle NAC; bağımlılık, bipolar bozukluk, şizofreni, otizm ve OKB güçlendirme tedavisi dahil olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta glutamati modüle eden terapötik bir ajan olarak klinik araştırmalara yol açmıştır (Oliver ve ark. 2015, Ghaderi ve ark. 2019, Gadallah ve ark. 2020, Yolland ve ark. 2020, Nery ve ark. 2021, Lee ve ark. 2021).

Daha önceki çalışmalarda SRI'lara NAC eklenmesiyle OKB semptomlarının şiddetinde azalma bildirilmiştir. On iki haftalık randomize, plasebo kontrollü çalışmada, SRI'lara yanıt vermeyen OKB'li 48 hastanın (36 kadın; ortalama \pm SD yaş, 30.93 \pm 4.99) tedavisine NAC (2400 mg/gün'e kadar) eklenmiş, NAC verilen hastaların ortalama Y-BOCS puanlarında anlamlı düzelme olduğu ve plasebo verilen gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Yazarlar, dirençli OKB hastalarında standart tedavi yanıtını artırmak için NAC'nin güvenli ve etkili bir seçenek olabileceğini belirtmişlerdir (Afshar ve ark. 2012). Başka bir 10 haftalık randomize plasebo kontrollü çalışmada, orta ila şiddetli semptomları olan ve 200 mg/gün fluvoksamin kullanan 44 OKB tanılı hastanın tedavisine NAC (2000 mg/gün) eklenmiş, NAC'in orta-ağır OKB tedavisinde güçlendirici bir ajan olarak etkili olabileceği gösterilmiştir (Paydary ve ark. 2016). On haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada OKB'si olan 34 çocuk ve ergen hastada, sitalopram (20-40 mg/gün) tedavisi alanlara NAC (2400mg/gün) eklenmiş ve plasebo verilen grupla karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, OKB'li çocuklar ve ergenlerde NAC'in sitalopramın kompulsiyonları iyileştirme etkisine katkıda bulunduğunu önermiştir. Yazarlar ilacın iyi tolere edildiğini de bildirmişlerdir (Ghanizadeh ve ark. 2017).

Ancak OKB'de NAC güçlendirme tedavisi ile ilgili daha önceki çalışmalar genel olarak küçük olup titiz bir metodolojiden yoksundur. Bu bulgular tekrarlanmamış ve NAC, plasebo kontrollü çalışmalarda OKB semptomlarında bir azalma sergilememiştir. On altı haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada NAC'ın OKB tedavisinde etkinliği ve güvenliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmış ve 44 OKB tanılı hastaya (18-70 yaş) günde 2 kez 3 gr/gün NAC uygulanmıştır. On altıncı haftada sadece dört katılımcı (%20) 'yanıt veren' (YBOCS \geq %35 azalma) iken, plasebo grubunda da sadece dört (%27) katılımcı 'yanıt veren' olarak saptanmıştır (Sarris ve ark. 2015). Tedaviye dirençli OKB'si olan erişkinlerde yapılan 16 haftalık bu çalışmada, NAC grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yazarlar, anksiyete semptomlarını azaltmada ise NAC ilavesinin plasebodan daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte depresyon şiddetinde ve OKB belirtilerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Costa ve ark. 2017). OKB'de NAC ilave tedavisini değerlendiren yeni bir meta-analizde, NAC'ın plaseboya kıyasla önemli ölçüde üstün olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte meta-analiz, küçük örneklemli ve metodolojik sorunları olan sınırlı sayıda klinik çalışmanın OKB'de NAC kullanımına ilişkin kanıtları zayıflattığını da vurgulamıştır. Meta-analizde daha geniş örneklemli, daha uzun süreli, daha iyi

tasarlanmış ve OKB'de tek başına NAC kullanımını değerlendiren çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Gadallah ve ark. 2020). Bu nedenle, OKB çalışmalarında NAC ekleme/güçlendirmeleri ön değerlendirme niteliğindedir ve tutarsız bulgulara sahiptir; bu yüzden daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Lamotrijin

Lamotrijin antiepileptik bir ajan olup, duygudurum düzenleyici olarak da kullanılır. Lamotrijin, voltaja duyarlı sodyum kanallarını inhibe ederek, presinaptik nöronal zarları stabilize eder ve glutamat salınımını azaltır (Verrotti ve ark. 2018). Çalışmalar, tedaviye dirençli OKB'de SRI tedavisine lamotrijin eklenmesini incelemiştir. OKB'de lamotrijin ekleme tedavisinin etkinliği ilk olarak vaka raporları ve vaka serilerinde bildirilmiştir. Tedaviye dirençli OKB tanılı 59 yaşında bir kadın hasta klomipramine (225 mg/gün) lamotrijin (150 mg/gün) eklenerek başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bu tedaviden 10 hafta sonra, Y-BOCS'de önemli bir azalma ile kanıtlandığı gibi, klinik durumunun belirgin bir şekilde düzeldiği de bildirilmiştir (Uzun 2010). Tedaviye dirençli OKB'de lamotrijin eklenen ve her biri 10 yıldan uzun süredir çoklu SRI kullanan iki vaka sunulmuş; ilk vakada paroksetin (60 mg/gün) tedavisine lamotrijin (100 mg/gün) eklenmesi Y-BOCS'de >%50 azalma ile sonuçlanmıştır. İkinci hastada ise klomipramine (225 mg/gün) lamotrijin (200 mg/gün) eklenerek Y-BOCS'de %50 azalma elde edilmiştir (Arrojo-Romero ve ark. 2013). OKB'nin eşlik ettiği şizofreni/şizoafektif bozukluk ve bipolar bozuklukta da bazı faydalar bildirilmiştir (Bisol ve Lara 2009, Poyurovsky ve ark. 2010). OKB'de lamotrijin ekleme tedavisinin etkinliği iki çift-kör RKÇ ile de desteklenmiştir. Tedaviye dirençli 33 OKB tanılı hastanın dahil edildiği 16 haftalık çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, SRI tedavisine 100 mg/gün lamotrijin eklenmiştir. Çalışma sonunda OKB, duygudurum belirtilerinde ve bilişsel işlevlerden sadece anlamsal akıcılıkta iyileşme gözlenmiştir. Yazarlar, SRI tedavisine lamotrijin takviyesinin iyi tolere edildiğine dair kanıt sağladığını ve tedaviye dirençli OKB'yi iyileştirmek için etkili bir terapötik strateji olarak önerilebileceğini belirtmişlerdir (Bruno ve ark. 2012). On iki haftalık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü başka bir çalışmada OKB tanılı hastalarda SRI tedavisine lamotrijin (n=26) ve plasebo (n=27) eklenmiştir. Çalışma sonucunda lamotrijin eklenen grupta tedavi yanıtı plaseboya göre daha iyi olmuştur (Khalkhali ve ark. 2016). OKB'de lamotrijin ekleme tedavisinin etkinliğini destekleyen kanıtlar vardır. Ancak bu etkinliğin daha geniş örneklemlerle ve daha uzun kontrol süreli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Topiramamat

Topiramamat, glutamat salınımını inhibe eden ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları yoluyla GABA salınımını artıran anti-epileptik bir moleküldür. Topiramamatın AMPA'yı bloke etmek de dahil olmak üzere başka etki mekanizmalarına sahip olduğu da düşünülmektedir (Suppes 2002). Topiramamatın OKB'deki etkileri kesin değildir. Üç RKÇ'den ikisi negatif olup sadece ilki pozitif sonuçlanmıştır. Ayrıca bu RKÇ'lardan biri, yalnızca kompulsiyonlar alt ölçeğinde önemli bir azalma bildirmiştir. Pozitif RKÇ'nin örneklem büyüklüğü 18 olup oldukça küçüktür (Berlin ve ark. 2011). Tedaviye dirençli OKB ve depresyon eştanılı hastalara topiramamat takviyesinin değerlendirildiği bir diğer RKÇ'da 12 hafta sonunda OKB puanlarında yaklaşık %32 azalma ve ayrıca depresyon puanlarında da düşüş saptanmıştır (Mowla ve ark. 2010). Tedaviye dirençli OKB'deki son RKÇ, topiramamat ve kontrol grubunda benzer bir azalma bulmuştur (Afshar ve ark. 2014). Düşük tolere edilebilirlik, eşlik eden depresyon ve küçük örneklemlerdeki kısa süreli veriler nedeniyle bu bulgular yetersizdir. Öte yandan topiramamat, kelime bulma güçlüğü ve hafıza bozukluğu gibi bilişsel yan etkilere neden olabilir ve bu durum özellikle OKB'si olan hastalarda problem oluşturabilir (Pietrzak ve ark. 2013).

Glisin

Glisin, NMDA reseptöründe zorunlu bir koagonist olarak görev yapar ve normal glutamat sinyalizasyonu için gereklidir. OKB'de ekleme tedavisi olarak glisini değerlendiren tek bir kontrollü çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmadaki en büyük sorun, zayıf tolere edilebilirliği nedeniyle çalışmayı bırakma oranlarındaki yüksek orandır (Greenberg ve ark. 2009). Bu çalışmadan sonra OKB tedavisinde glisini değerlendiren başka bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, hiç tedavi almamış OKB hastalarında sarkozin (glisin geri alım inhibitörü) ve rapastinel (NMDA reseptörü glisin bölge koagonisti) kullanılarak yapılan çalışmalar etkili olabileceğini göstermiştir (Köse ve Çetin 2017). Tedaviye dirençli OKB'de glisin takviyesinin etkinliğine dair yeterli kanıt yoktur ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Riluzol

Riluzol, voltaj kapılı iyon kanalları yoluyla glutamat salınımını modüle ederek ve hücre dışı alandan geri alımını

artırarak etki eder (Pittenger ve ark. 2015). Olgu sunumlarında ve açık etiketli çalışmalarda riluzol eklemeye tedavisinin dirençli OKB'de yararlı olabileceği bildirilmektedir (Coric ve ark. 2003, Coric ve ark. 2005, Grant ve ark. 2007a). Riluzole ve plaseboyu SRI'lara eklemeye tedavisi olarak karşılaştıran iki RKC'den yalnızca birinde semptomlarda azalma bulunmuştur. On iki haftalık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, tedaviye dirençli 60 çocukluk çağı başlangıçlı OKB tanılı hastanın SRI tedavisine riluzol (son doz 100 mg/gün) veya plasebo eklenmiştir. Çalışmanın sonunda OKB semptomlarında iyileşme olmasına rağmen, plasebodan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Riluzol, bir pankreatit vakası ve beş transaminazlarda hafif artış vakası ile ilişkili olmasına rağmen, oldukça iyi tolere edilmiştir. (Grant ve ark. 2014). Sekiz haftalık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, tedaviye dirençli 50 OKB tanılı hastada fluvoksamin (200 mg/gün) tedavisine riluzol (günde iki kez 50 mg) veya plasebo eklenmiştir. Çalışma sonunda riluzol eklenen grupta OKB semptomlarında tedavi yanıtının plaseboya göre daha üstün olduğu görülmüştür. Yazarlar riluzolün orta ile şiddetli OKB tedavisinde fluvoksamin için uygun bir adjuvan ajan olabileceğini belirtmişlerdir (Emamzadehfard ve ark. 2016). Bununla birlikte, OKB'de riluzolün faydalarını değerlendiren çalışmaların sonuçları tutarlı değildir.

Disiklozerin

D-siklozerin (DCS), amigdalada kısmi bir NMDA agonistidir. Korkunun söndürülmesinde rol oynadığı öne sürmüştür ve maruz bırakma terapisinin etkinliğini artırabilir (Lewin ve ark. 2014). Maruz bırakma ve yanıt önleme (Exposure and Response Prevention/ERP) BDT yaklaşımına ek tedavi olarak DCS ve plaseboyu karşılaştıran sekiz RKC oluşturulmuştur. (BDT'den 1-2 saat önce, 125 mg IV infüzyon). Bunlardan dördü OKB semptomlarında belirgin bir düzelme olduğunu bildirmiştir (Kushner ve ark. 2007, Wilhelm ve ark. 2008, Farrell ve ark. 2013, Andersson ve ark. 2015). Diğer dört çalışma istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme bildirmemiştir. Bu veriler ışığında DCS'nin OKB eklemeye tedavisi ek faydalarına ilişkin yeterli veri bulunmamakla birlikte BDT'nin etkinliğini artırabilir (Storch ve ark. 2007, Storch ve ark. 2010, Mataix-Cols ve ark. 2014, Storch ve ark. 2016). Konuyla ilgili başka bir meta-analizde altı çalışma incelenmiştir. Yazarlar, DCS uygulamasının zamanlamasını ve dozunu ve ERP seanslarının sayısını ve sıklığını ayarlayarak DCS ile artırılmış ERP tedavisinin dikkatli bir şekilde optimize edilmesiyle, özellikle tedavinin erken aşamasında OKB hastalarının semptom şiddetini azaltmada ERP'nin etkinliğini artırabileceğini; bu nedenle muhtemelen tedavi maliyetini azaltabileceğini, tedaviyi bırakma ve reddetme oranını azaltabileceğini önermişlerdir (Xia ve ark. 2015).

Beden Dismorfik Bozukluğunda (BDB) Glutamaterjik Ajanlar

BDB, OKB'ye benzer birçok özelliğe sahip olduğu için DSM-5'te OKİB sınıfına eklenmiştir (tekrarlayan davranışlar, ruminasyonlar vb.). Fiziksel görünümde gerçek ya da hayali bir kusur olduğu düşüncesi ve bu durumla orantısız anksiyeteye yanıt olarak yineleyici davranışlar ve zihinsel eylemler söz konusudur. Algılanan "kusurlar" hakkındaki ruminasyonlar çok ısrarcı, müdahalecidir ve aşırı değerlendirilmiş düşünceden sanrsal inanca kadar değişebilmektedir. BDB, major depresyon, OKB, sosyal fobi ve yüksek intihar oranı gibi yüksek eşanlılara sahiptir. BDB tedavisi zor bir hasta grubudur ve içgörü eksikliği ile birlikte psikiyatrik tedavi/sevk reddi bulunmaktadır (Castle ve ark. 2021). Zayıf içgörüyü rağmen, BDT ve SRI'ların antipsikotiklerden daha etkili olduğu belirtilmiştir. BDB'de glutamaterjik ajanlar hakkında veri eksikliği mevcuttur. BDB'de güçlendirme, depresyon, anksiyete veya diğer OKİB gibi eşanlı psikiyatrik bozukluklar için önerilmektedir (Castle ve ark. 2021). Pregabalin etkili bir anksiyete eştanısı tedavi seçeneği olabilir. NAC, esketamin (komorbid dirençli depresyon) ve SRI'ye memantin takviyesi BDB'de etkili olabilir. BDB farmakoterapisi halen net bilinmemektedir. Farmakoterapisi için daha fazla araştırma ve değerlendirmeye ihtiyaç vardır (Dong ve ark. 2019).

Deri Yolma Bozukluğunda (DYB) Glutamaterjik Ajanlar

DYB genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan ve kronik bir seyir izleyen; anksiyete stres, üzüntü gibi tetikleyicilerle birlikte tekrarlayıcı, cilde zarar verici davranışların sergilendiği bir psikiyatrik bozukluktur. Düşünme veya deri yolma dürtüsüne direnme için günde yaklaşık üç saat harcanır. OKB, duygudurum bozuklukları, yaygın anksiyete bozukluğu, BDB, madde kullanım bozuklukları, yeme bozuklukları, TTM, kleptomani, suçluluk, değersizlik ve intihar düşünceleri genellikle DYB ile birlikte görülür (Grados ve ark. 2015). OKİB'de yer alması ve OKB ile nörogörüntüleme ve genetik çalışmalarda önemli benzerlikler göstermesi, glutamaterjik ajanların DYB tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Birkaç vaka raporu, NAC'nin DYB tedavisinde faydalı olabileceğini bildirmiştir (Odlaug ve Grant 2007). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Prader Willi Sendromu (PWS) ve yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) eştanılı DYB tanılı hastalarda NAC kullanımının yararlı olduğu ve tüm hastaların deri yolma davranışlarının önemli ölçüde azaldığı veya kaybolduğu bildirilmiştir (Miller ve Angulo 2014).). Ek olarak, iki RKC (12 hafta ve 16 hafta

boyunca NAC 1200–3000 mg/gün), NAC'nin plaseboya kıyasla semptomları önemli ölçüde azalttığını saptamıştır (Silva-Netto ve ark. 2014, Grant ve ark. 2016).

Açık etiketli bir çalışma, DYB'da lamotrijin monoterapisini değerlendirmiş ve hastaların üçte ikisinin iyileşme gösterdiği bildirmiştir (Grant ve ark. 2007b). Ancak başka bir çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada lamotrijin, DYB tedavisinde plasebodan üstün bulunmamıştır. DYB'li 32 hasta (29 kadın), monoterapi olarak lamotrijinin ile 12 hafta tedavi edilmiş, lamotrijin dozu 12.5 ila 300 mg/gün aralığında uygulanmıştır. Hastaların değerlendirilmesinde Y-BOCS ve psikososyal işlevsellik ölçütleri kullanılmış, lamotrijin ve plasebo arasında anlamlı bir fark kaydedilmemiştir. Bu bulgular, güvenli ve iyi tolere edilmesine rağmen, bir bütün olarak lamotrijin tedavisinin DYB tanılı hastalarda plasebodan daha etkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte yazarlar, nörobilişsel açıdan nispeten bozulmuş bilişsel esneklik sergileyen bir hasta alt grubunda lamotrijinin değerli olabileceğini öne sürmüşlerdir (Grant ve ark. 2010).

Topiramet, PWS, otizm spektrum bozuklukları ve zeka geriliği gibi gelişimsel bozukluklara eşlik eden DYB için kullanılmıştır. Açık etiketli bir pilot çalışmada olumlu sonuçlar gözlemlenmiş ve topiramet için umut verici sonuçlar bildirilmiştir (Jafferany ve Osuagwu 2017). PWS için psikofarmakolojik tedavileri değerlendiren bir derlemede, topirametin kendine zarar verme, dürtüsellik ve saldırgan davranışlarda etkili olabileceği belirtilmiştir (Bonnot ve ark. 2016). Topirametin başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozuklukta deri yolma davranışının etkisinin değerlendirdiği açık etiketli başka bir çalışmada, lezyonları azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (Jafferany ve ark. 2010). Sekiz haftalık açık etiketli bir çalışmada, topiramet (200 mg/gün) PWS'li üç hastada kendine zarar verme davranışlarını azaltmıştır (Shapira ve ark. 2002).

Riluzolün deri yolma davranışı ile yeme bozukluklarının eşlik ettiği hastalarda bu davranışları azalttığına dair anekdot niteliğinde kanıtlar da vardır (Sasso ve ark. 2006).

Trikotillomanide (TTM) Glutamaterjik Ajanlar

TTM, önemli düzeyde yeti yitimine ve psikiyatrik bozukluk eştanlarına neden olan yıkıcı bir psikiyatrik bozukluktur (Grant ve Chamberlain 2016). TTM'de saç yolma veya bu davranışa direnmeye çalışmadan hemen önce artan bir gerginlik hissi vardır; çekme sırasında zevk, tatmin veya rahatlama ile gerginlikten kurtulma ve sıklıkla ardından hızlı bir suçluluk ve umutsuzluk duygusu eşlik eder. Bazen çekilen saçlar çığnenir, emilir, yutulur veya yenir. TTM ayrıca DYB, anksiyete, depresyon, BDB, psikososyal tetikleyiciler, aile işlevlerinde bozukluk (yaygın), tırnak yeme ve çekme gibi diğer cilt alışkanlıkları, kendine zarar verme, yeme bozuklukları ve bağımlılık ile de ilişkili olabilir. Ailesel yatkınlık da oldukça yaygındır (Lochner ve ark. 2017, Torales ve ark. 2021). TTM için FDA onaylı birinci basamak ilaçları yoktur ve tedavisi zor bir psikiyatrik durumdur.

TTM'nin tedavisinde NAC'in etkinliğine dair kanıtlar özgül olarak değişiklik göstermiştir. Plasebo kontrollü olmayan çalışmalardan gelen kanıtlar umut vericidir (Özcan ve Seçkin 2016, Barroso ve ark. 2017). Erken tarihli çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, NAC'in plaseboya kıyasla TTM semptomlarını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. On iki haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, TTM tanılı toplam 50 hastaya (45 kadın ve 5 erkek) 12 hafta boyunca NAC (1200-2400 mg/gün) veya plasebo verilmiş ve hastalar Massachusetts Genel Hastane Saç Yolma Ölçeği, Klinik Global İzlenim Ölçeği, Psikiyatri Enstitüsü Trikotillomania Ölçeği, ile depresyon, kaygı ve psikososyal işlevsellik ölçütleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Yazarlar, NAC'in TTM semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiğini saptamışlardır. NAC grubunda yan etki görülmemiş ve NAC'in iyi tolere edildiği bildirilmiştir (Grant ve ark. 2009). Sekiz-on yedi yaş olgularla yapılan başka bir çift kör plasebo kontrollü çalışmada ise plaseboya göre anlamlı bir fayda bulunmamıştır. Çalışmaya TTM'li toplam 39 çocuk ve ergen dahil edilmiş, 12 hafta boyunca NAC veya plasebo almak üzere rastgele uygulanmıştır. NAC 4 hafta boyunca maksimum 2400 mg/g doza kadar titre edilmiştir. Birincil veya ikincil sonuç ölçütlerinin hiçbirinde NAC ve plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Bloch ve ark. 2013). Bu nedenle, NAC, TTM için umut verici bir tedavi olabilirken, etkinliğine dair kanıtlar henüz kesin değildir.

Riluzolün TTM'de etkili olduğunu gösteren vaka serileri olmasına rağmen bunu değerlendiren bir çalışma henüz yapılmamıştır (Coric ve ark. 2007).

Topirametin TTM'deki etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, hastaların yaklaşık yarısı iyileşme göstermiş, ancak katılımcıların neredeyse üçte biri tolere edilemeyen yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakmıştır (Lochner ve ark. 2006).

Dronabinol, Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) ve kemoterapi ile ilişkili anoreksi tedavisi için FDA onaylı kanabinoid agonistidir. Striatumda glutamat salınımının neden olduğu eksitotoksik hasarı azaltabilir

(Beal ve ark. 1995) TTM için yapılan açık etiketli bir çalışmada, 14 kadından dokuzunun dronabinole yanıt verdiği ve tolere edilebilirliğinin iyi olduğu bildirilmiştir (Grant ve ark. 2011).

Başka bir çalışmada, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve TTM tanısı alan 6-18 yaş arası dokuz çocuk ve ergen, 12 haftalık boyunca metilfenidat ile tedavi edilmiş, tedavi sonrası DEHB'de belirgin düzelme olmasına rağmen saç yolma davranışında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Golubchik ve ark. 2011).

İstifleme Bozukluğunda (İB) Glutamaterjik Ajanlar

OKB hastalarının yaklaşık %20-40'ında, tipik OKB semptomlarından belirgin şekilde farklı olan istifleme semptomları vardır. İB, başlangıç yaşı, klinik seyir, içgörü ve tedaviye yanıt açısından OKB'den belirgin şekilde farklılaşmış ve bunun sonucunda OKB'den ayrı bir OKİB olarak DSM-5'te değiştirilmiştir (Mataix-Cols ve ark. 2010). İB'li bireyler nesnelere elden çıkarmakta veya atmakta güçlük çekerler ve onları organize edemezler. Bunun sonucunda yaşam alanının büyük bir bölümünü kaplayabilecek düzeyde eşya, çöp vb. birikimleri meydana gelmektedir (Nakao ve Kanba 2019). İB yeni bir tanıdır ve İB için standart farmakolojik tedavi yaklaşımları henüz mevcut değildir. Birçok çalışmanın sonucuna göre İB tedavisine yanıt düşüktür. Daha yüksek istifleme puanı, daha zayıf tedavi yanıtıyla ilişkilidir (Kress ve ark. 2016). İB tedavisi için yeni çalışmalara ve stratejilere ihtiyaç olduğu açıktır. Atipik antipsikotikler, DCS, metilfenidat ve atomoksetin ekleme seçenekleri vardır. Ancak bunların etkinliğine ilişkin veriler henüz mevcut değildir (Nakao ve Kanba 2019). Başka bir deyişle, İB tedavisinde glutamaterjik ajanların rolü ve etkinliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. İB semptomatolojisi, tedaviye yanıt ve tedavi seçenekleri gibi diğer birçok özelliğin araştırılması gerekmektedir.

Çalışmaların Genel Özellikleri

OKİB tedavisinde glutamaterjik ilaçların kullanımına ilişkin açık etiketli ve plasebo kontrollü çift kör çalışmalar incelendiğinde önemli kısıtlılıkların olduğu anlaşılmaktadır. Örneklem seçiminde kullanılan farklı yöntemler ve ölçüm araçları ile elde edilen sonuçlar tutarlı değildir. Tedavide glutamaterjik ilaçların kullanımına ilişkin çalışmaların çoğu OKB, TTM ve DYB tanılı hastalar üzerinde yapılmıştır. BDB ve özellikle de İB ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Ek olarak, küçük örneklem gruplarıyla yapılan kısa süreli çalışmaların sonuçları, glutamaterjik ilaçların OKİB'deki kullanımına ilişkin kesin sonuçlara varmak için daha büyük çalışma popülasyonlarında randomize, plasebo kontrollü uzun süreli çalışmalarla yeniden değerlendirilmelidir. Bugüne kadar yapılan açık etiketli ve çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmaların genel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışmaların genel özellikleri

Kaynak	Çalışma tipi	RK	Örneklem	Ölçek	İlaçlar (mg/g)	Sonuçlar
Stewart ve ark. (2010)	Vaka-kontrol çalışması	-	N=44 standart tedavi alan OKB tanılı hastalar	Y-BOCS CGI	memantin 10mg/g (OKB tanılı 44 hastanın 22'sinde SGI tedavisine memantin eklendi)	Y-BOCS puanlarında azalma kontrol grubuna göre daha fazla ve memantin alan hasta grubunda klinik iyileşme daha yüksek olarak belirlenmiştir.
Bakhla ve ark. (2013)	12-hafta, açık etiketli çalışma		N=12 5 yılı aşkın bir süredir çeşitli ilaçlar kullanan, ancak zayıf yanıt veren OKB hastaları	Y-BOCS:	Güçlendirme ajanı olarak memantin 10mg/g	On iki hastanın sekizinde Y-BOCS'ta %25 veya daha fazla azalma ile net fayda gördüğü ve ilaçla ilgili herhangi bir yan etki olmadığı belirtilmiştir.
Haghighi ve ark. (2013)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=40 OKB hastaları	Y-BOCS CGI Karaciğer enzimleri	memantin 10mg/g Tüm hastalar rastgele bir tedavi (memantin uygulaması) veya bir kontrol grubu (plasebo) olarak atanan SGI veya klomipramin ile tedavi edilmiştir.	OKB hastalarının tedavisine yönelik bu çalışmanın sonuçları, adjuvan memantin OKB üzerinde anlamlı ve pozitif bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.
Ghaleiha ve ark. (2013)	8 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=42 Y-BOCS skoru ≥ 21 olan OKB hastaları fluvoksamine ek olarak memantin veya plaseboya rastgele ayrılmış	DSM-IV-TR SCID Y-BOCS CGI	memantin (ilk hafta 10 mg/g ve çalışmanın kalanında 20 mg/g)	Fluvoksamine memantin eklenmesinin, orta ila şiddetli OKB'si olan hastalarda kısa vadeli sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiği kaydedilmiştir.

Modarresi ve ark. (2018)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=32 SGI dirençli OKB hastaları	Y-BOCS	20 mg/g memantin veya plasebo	Memantin, SGI monoterapisine dirençli şiddetli OKB hastalarında etkili ve iyi tolere edilen bir güçlendirmedir.
Farnia ve ark. (2018)	8 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=99 OKB tanılı ayaktan hastalar	Y-BOCS	FLU + gabapentin (FLU + GAB); FLU + memantin (FLU + MEM); FLU + plasebo (FLU + PLA).	Grup farklılıkları gözlenmemiştir. Standart SSGI tedavisine gabapentin ve memantin gibi glutamaterjik ilaçların eklenmesinin OKB hastalarında ek olumlu etkisi yoktur. Deri döküntüsü, uyuşukluk, anksiyete, baş dönmesi gibi yan etkiler de bildirilmiştir.
Bloch ve ark. (2012)	1 hafta-açık etiketli çalışma		N=10 tedaviye dirençli OKB tanısı olan hastalar	SCID HDRS-17 Y-BOCS CGI	Ketamin (0.5 mg/kg IV 40 dakikada)	İnfüzyondan sonraki ilk günlerde OKB ve depresif semptomlarda düzelme bildirilmesine rağmen, ketaminin akut etkilerinin ortadan kalkmasından bir hafta sonra OKB semptomlarında herhangi bir düzelme gözlenmemiştir.
Rodriguez ve ark. (2013)	2 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=15 OKB tanılı hastalar	Y-BOCS	Ketamin (0.5 mg/kg IV 40 dakikada) (N: 8) Salin (N:7)	İnfüzyondan bir hafta sonra, ketamin alanların %50'si tedavi yanıtı ölçütlerini karşılamıştır (Y-BOCS'de \geq %35 azalma). Tek bir intravenöz ketamin dozunun hızlı anti-OKB etkileri, bazı OKB hastalarında en az bir hafta devam edebilir.
Rodriguez ve ark. (2016)	4 hafta-açık etiketli çalışma		N=10 OKB tanılı hastalar	Y-BOCS	Ketamin (0.5 mg/kg IV 40 dakikada) (n: 9) 10 seans bir saatlik BDT	İnfüzyondan sonra obsesif semptom şiddetinde hızlı bir azalma bildirilmiştir. BDT seansları, ketaminden kaynaklanan iyileşmeyi sürdürmelerine yardımcı olabilir.
Afshar ve ark. (2012)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=48 hastalar (36 kadın; ort \pm SD yaş, 30.93 \pm 4.99) SGI tedavisine yanıt vermeyen OKB'li	Y-BOCS	NAC (2400 mg/g'e kadar) güçlendirme ajanı olarak	NAC, ortalama Y-BOCS puanlarında önemli ölçüde iyileşme sağlağı ve plaseboda önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.
Sarris ve ark. (2015)	16 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=44 Katılımcılar (18-70 yaş aralığında) DSM-5'e göre OKB tanılı	Y-BOCS	3 g/g of NAC (1.5 g günde iki kez)	On altıncı haftada, plasebo grubundaki dört katılımcıya (%27) karşı 'yanıt veren' (son noktada YBOCS \geq %35 azalma) yalnızca dört (%20) katılımcı olduğu belirtilmiştir. NAC, plaseboya kıyasla meydana gelen daha fazla mide ekşimesi vakası dışında iyi tolere edilmiştir.
Costa ve ark. (2017)	16 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=40 tedaviye dirençli OKB'si olan yetişkinlerde (18-65 yaş arası)	Y-BOCS	NAC (3.000 mg/g)	Bu çalışma, tedaviye dirençli OKB tanılı yetişkinlerinde OKB şiddetini azaltmada NAC'nin önemli bir faydası olduğunu bildirmemiştir.
Uzun (2010)	Vaka sunumu		Tedaviye dirençli OKB'si olan 59 yaşında bir kadın	Y-BOCS	lamotrijin (150 mg/güne kadar) klomipramine (225 mg/gün) eklendi.	Bu tedaviden 10 hafta sonra, hastanın klinik durumu, Y-BOCS'ta önemli bir azalma gösterdiği gibi, dikkate değer bir şekilde iyileşme olduğu belirtilmiştir.
Arrojo-Romero ve ark. (2013)	Vaka serisi		24 yaşında İspanyol kadın 46 yaşında İspanyol kadın	Y-BOCS	lamotrijin (100 mg/g) paroksetine (60 mg/g) eklendi. Lamotrijin 200mg/g klomipramin 225 mg/g'e eklendi.	Uzun yıllardır çoklu antidepresan ve antipsikotik güçlendirmeye yanıt vermeyen ve tedaviye dirençli iki kadın hastada lamotrijin eklenmesi ile semptomlarda belirgin düzelme gözlemlendiği bildirilmiştir.
Bruno ve ark. (2012)	16 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=33 tedaviye dirençli OKB'si olan hastalar	Y-BOCS HDRS	Lamotrijin (100 mg/g) stabil SGI tedavisine eklendi.	Bulgular, SGI tedavisine lamotrijin takviyesinin iyi tolere edildiğine ve tedaviye dirençli OKB'de sonucu iyileştirmek için etkili bir terapötik strateji olarak önerilebileceğine dair kanıt sunmaktadır.
Khalkhali ve ark. (2016)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=53 tedaviye dirençli OKB'si olan hastalar	Y-BOCS	Lamotrijin (100 mg/g) stabil SGI tedavisine eklendi.	Bu güçlendirme iyi tolere edilir ve inatçı obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalar için etkili bir strateji olabilir.
Berlin ve ark. (2011)	12 hafta, randomize, çift-kör,	×	N=36	Y-BOCS	topiramet (n = 18) (topiramet grubu ortalama son nokta dozu	Tedaviye dirençli OKB için topiramet takviyesine ilişkin bu ilk çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmanın sonuçları, topiramatin

	plasebo kontrollü çalışma		DSM-IV'e göre OKB tanılı erişkin hastalar		= 177,8 ± 134,2 mg/g; aralık, 50-400 mg/g) ve plasebo (n = 18) grupları	obsesyonlar için değil kompulsiyonlar için faydalı olabileceğini düşündürmektedir.
Mowla ve ark. (2010)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=49 tedaviye dirençli OKB'si olan hastalar	Y-BOCS	stabil SSGI tedavisine topiramate eklendi. ortalama topiramate dozu 180.15 mg/g (100-200 mg/g aralığında).	Bu çalışmanın sonuçları, topiramatin tedaviye dirençli OKB hastalarında SSGI'ların terapötik etkisini artırabileceğini göstermiştir.
Afshar ve ark. (2014)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=27 refrakter OKB'si olan hastalar	Y-BOCS CGI	Topiramate grubunda 13, plasebo grubunda 14 hasta	Bu çalışma, topiramatin tedaviye dirençli OKB hastalarında SGI'ları güçlendirmede etkinliğini göstermemiştir.
Grant ve ark.(2007a)	12 hafta açık etiketli çalışma		N=6 subjects, ages 8-16 years patients with with OCD.	CY-BOCS CGI CGI	önceki tedavilere direnç gösteren OKB semptomları için riluzol kullanımı. OKB semptomları ve ilacın yan etkileri izlendi.	Altı hastadan dördü, CY-BOCS'de %46'dan fazla (toplamda %39) azalma ile net fayda sağlamıştır. Riluzol, genç hastalarda tedaviye dirençli OKB için faydalı olabilir ve iyi tolere edildiği görülmektedir.
Coric ve ark. (2005)	açık etiketli çalışma		N=13 18 ila 65 yaşları arasında birincil OKB tanısı olan hastalar.	Y-BOCS CGI HAM-D HAM-A	riluzol 50 mg günde 2 kez	Y-BOCS puanları zaman içinde önemli ölçüde iyileşmiştir. On üç hastadan 7'si (%54) Y-BOCS puanlarında >%35 azalma göstermiş ve 5'i (%39) tedaviye yanıt verenler olarak kategorize edilmiştir. Grup için HAM-D ve HAM-A puanları da zaman içinde önemli ölçüde düzelmiştir. Riluzol iyi tolere edildiği ve hiçbir ciddi yan etki görülmediği belirtilmiştir.
Grant ve ark.(2014)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=60 tedaviye dirençli çocuklar ve ergenler (ortalama yaş=14,5 ± 2,4 yıl)	CY-BOCS CGI	riluzol (final dozu of 100 mg/g) ya da plasebo	Tüm hastalar, tedavi sırasında CY-BOCS puanlarında önemli düşüşler göstermiştir. Ancak, plasebo ve riluzol arasında birincil veya ikincil sonuç ölçütlerinin hiçbirinde anlamlı bir fark olmadığı sonucu elde edilmiştir.
Emamzadeh-fard ve ark. (2016)	8 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=50 (Her grupta 25 kişi)	Y-BOCS	Fluvoksamin (200 mg/g) + plasebo veya fluvoksamin + riluzol (50 mg/günde 2 kez)	Riluzole güçlendirme tedavisi, Y-BOCS toplam puanlarına göre daha yüksek tedavi yanıtı göstermiştir. Riluzol, orta ila şiddetli obsesif-kompulsif bozukluğun tedavisinde fluvoksamin için bir adjuvan ajan olarak klinik kullanımda olabilir.
Kurshner ve ark. (2007)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=25 DSM-IV'e göre OKB'si olan hastalar Y-BOCS puanı ≥18	DSM-IV Y-BOCS	DCS (125 mg/g) veya plasebo (14/11) her maruz bırakma seansından yaklaşık 2 saat önce OKB'si olan bireylere çift kör bir şekilde	DCS güçlendirmenin, OKB için standart maruz bırakma tedavisinin verimliliğini ve genel etkinliğini artırma potansiyeli olabileceği belirtilmiştir.
Wilhelm ve ark. (2008)	5 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=23 OKB'li hastalar	Y-BOCS	DCS (100 mg), ya da plasebo (10/13) On maruz bırakmaya dayalı davranışçı terapi seansının her birinden 1 saat önce	Plasebo grubuna göre, DCS grubunda OKB semptomları tedavinin ortasında ve depresif semptomlar tedavi sonrasında önemli ölçüde daha fazla düzeldiği bildirilmiştir.
Farrell ve ark. (2013)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N= 16 (Kafkas, 1 Asyalı) birincil OKB tanısı olan çocuklar ve ergenler (8-18 yaş arası)	Y-BOCS	DCS veya plasebo (9/8) dozlar (25 veya 50 mg) ERP seanslarından 1 saat önce uygulanan	Bu ön çalışmada, DCS ile güçlendirilmiş ERP, şiddetli ve tedavisi zor pediatrik OKB'de, plasebo kontrol durumuna göre tedavi sonrasında bir aylık takibe kadar OKB şiddetinde önemli gelişmeler sağladığı sonucu elde edilmiştir.
Andersson ve ark. (2015)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=128 Primer OKB tanılı erişkin hastalar	Y-BOCS	50 mg DCS veya plasebo 5 ERP seansının her birinden 1 saat önce uygulanan	DCS kullanımı umut verici bir BDT güçlendirme stratejisi olabileceği ancak yalnızca OKB'si olan antidepresan kullanmayan hastalar için geçerli bir durum olduğu belirtilmiştir.
Storch ve ark. (2007)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo	×	N=24 OKB için DSM-IV kriterlerini karşılayan (22	Y-BOCS	ERP + DCS 100 mg, veya ERP +plasebo. (12/12)	Sonuç değişkenleri arasında anlamlı bir grup farklılığı bulunmamıştır. İyileşme oranı gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Mevcut sonuçlar, yetişkin OKB için ERP tedavisi ile DCS

	kontrollü çalışma		Beyaz; 1 Afrikalı; 1 Asyalı) yetişkin			kullanımını desteklemediği sonucu elde edilmiştir.
Storch ve ark. (2010)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=30 (%97 Beyaz; %3 Hispanik) birincil OKB tanısı olan genç (8-17 yaş).	Y-BOCS	BDT + DCS 100 mg, veya BDT + Plasebo (15/15) Tüm hastalara, seanslardan 1 saat önce uygulanan DCS veya plasebo ile eşleştirilmiş yedi ERP seansı.	BDT + Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı olmasa da, BDT + DCS grubundaki gençler hafif ile orta düzeyde tedavi etkileri göstermiştir (birincil sonuçlar üzerinde d = .31-.47). Hiçbir yan etki kaydedilmemiştir.
Mataix-Cols ve ark. (2014)	1 yıllık takip, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma	×	N=27 OKB'si olan genç	Y-BOCS	50 mg DCS veya plaseboya (13/14) randomize edilerek, 10 BDT seansının her birinden hemen sonra uygulandı	Her iki grup da önemli ölçüde iyileşmiş ve 1 yıllık takipte kazanımlarını sürdürmüştür. Herhangi bir zaman noktasında DCS'nin plaseboya göre önemli bir avantajı olmamıştır. BDT'nin etkileri, seanslardan sonra DCS uygulandığında artmayabilir veya hızlanmayabilir.
Storch ve ark. (2016)	randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma	×	N=142 Gençler (7-17 yaş aralığında) OKB primer tanılı	C Y-BOCS CGI, CDRS MASC	çift kör bir şekilde randomize edilmiş DCS,+BDT veya plasebo+BDT. Tedavi amaçlı analiz yapıldı.	BDT'nin DCS ile güçlendirilmesi, OKB'si olan gençler arasında plaseboya göre ek fayda sağlamamıştır.
Grant ve ark. (2007b)	12-hafta açık etiketli çalışma		N=24 örnekler (19 kadın) DYB tanılı		Lamotrijin monoterapisi. Lamotrijin dozlaması gün aşırı 25 mg ile 300 mg/gün arasında değişmiştir.	Lamotrijin, DYB'li deneklerin üçte ikisinde iyileşmeler ile ilişkilendirilmiştir.
Grant ve ark. (2010)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=32 DYB'li denekler (29 kadın denek [%90.6]; ortalama yaş, 32.8 +/- 13.3 yıl)	Y-BOCS	lamotrijin monoterapisi. Lamotrijin dozlaması 12,5 ila 300 mg/d aralığında	Lamotrijin ve plasebo arasında önemli bir genel fark kaydedilmemiştir.
Jafferany & Osuagwu, (2017)	12-hafta açık etiketli çalışma		N= 10 Hasta (8 kadın ve 2 erkek) DYB tanılı (DSM-5 kriterlerine göre)	SPS-Y-BOCS, SPIS, (CGI-I) BAI, BDI	artan dozda topiramamat (25-200 mg/gün)	Topiramamat, deri yolma için harcanan zamanı günde 85 dakikadan 30 dakikaya indirmiştir. Topiramamat, deri yolma semptomlarının tedavisinde umut verici bir ajan gibi görünmektedir.
Jafferany ve ark. (2010)	12-hafta açık etiketli çalışma		N=2 Ağır DYB tanılı hastalar	SP-SAS RBS-R	topiramamat, 12 hafta boyunca günde 200 mg'a kadar kademeli olarak titre edilen bir dozda	Her iki durumda da, öznel ve nesnel ölçümlerle kanıtlandığı gibi, topiramamat deri yolma davranışını azaltmada yararlı bulunmamıştır.
Shapira ve ark. (2002)	8 hafta açık etiketli çalışma		N=3 Topiramamat ile tedavi edilen PWS tanılı yetişkinler		topiramamat, 8 hafta boyunca günde 200 mg'a kadar kademeli olarak titre edilen bir dozda	Topiramamat ile tedavi edilen üç PWS'li yetişkinde lezyonlarda ve kendine zarar vermede azalma olmuştur.
Miller ve Angulo (2014)	12-hafta açık etiketli çalışma		N=35 doğrulanmış PWS (5-39 yaş arası, 23 kadın/12 erkek) ve DYB'si olan hastalar		NAC (450-1,200 mg/g)	Otuz beş kişinin tamamı deri yolma davranışlarında iyileşme göstermiştir. On (%29) kişide (altı erkek ve dört kadın) deri yolma davranışı tam olarak çözülmüştür. Ancak, aktif lezyonların sayısında önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir.
Grant ve ark.(2016)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	×	N=66 59 (89%) kadın; ortalama (SD) yaş 34.8 (11.0) yıl DYB tanılı	YBOCS.	NAC (doz aralığı, 1200-3000 mg/g) veya plasebo (katılımcıların 31'i plaseboya ve 35'i NAC'a randomize edilmiştir)	Plasebo ile karşılaştırıldığında, NAC tedavisi YBOCS'de önemli gelişmelerle ilişkilendirilmiştir. NAC tedavisi, deri yolma semptomlarında önemli azalmalar sağladığı ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir.
Özcan ve Seçkin, (2016)	Vaka serileri		N= 2 (30 yaşında bir kadın ve 14 yaşında bir kız) her ikisine de TTM teşhisi konulan		NAC (1200 mg/g, p.o.).	Saç yolma davranışı, sırasıyla birinci ve ikinci hastada NAC'ye başladıktan sonra iki ay ve iki hafta içinde azalmıştır. NAC ile ilgili hiçbir yan etki kaydedilmemiştir.
Grant ve ark.(2009)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo	×	N=50 TMM tanılı bireyler(45 kadın ve 5 erkek)	MGH-HPS, CGI, PITS	NAC (doz aralığı, 1200-2400 mg/g) veya plasebo 12 hafta boyunca uygulama	NAC, TTM semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar göstermiştir. NAC grubunda hiçbir yan etki meydana gelmediği ve iyi tolere edildiği belirtilmiştir.

	kontrollü çalışma					
Bloch ve ark.(2013)	12 hafta, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma	x	N=39 Pediatrik TMM tanılı 8-17 yaş aralığında çocuk ve adolesanlar		NAC (veya plasebo) 4 hafta boyunca maksimum 2400 mg doza kadar titrasyon	NAC ve plasebo arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
Lochner ve ark. (2006)	16-hafta açık etiketli çalışma		N=14 TTM tanılı erişkin	MGH-HPS, CGI,	Topiramet (50-250 mg/g)	Birincil sonuç ölçüsü (HPS), 16 haftalık çalışmayı (n=9) tamamlayan TTM'li erişkinlerde saç yolma şiddetinin başlangıçtan tedavi bitiş noktasına kadar önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (F=5.05; P=0.0002). Beş hasta yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakmıştır.
Grant ve ark. (2011)	12-hafta açık etiketli çalışma		N=14 DSM-IV' e göre TTM'li kadın denekler (ortalama yaş = 33,3 ± 8,9)	MGH-HPS,	Dronabinol (2.5-15 mg/g aralığında doz)	On dört kişiden 12'si (%85.7) 12 haftalık çalışmayı tamamlamıştır. Dronabinol, TTM semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar göstermiştir.
Golubchik ve ark. (2011)	12-hafta açık etiketli çalışma		N=9 DEHB ve TTM tanısı almış 6 ila 18 yaş arası çocuklar ve ergenler	DEHB Rating Scale, MGH-HPS	Metilfenidat (MPH)	MPH tedavisinden sonra DEHB'de anlamlı düzelmeye saptanmıştır (P < 0.003), ancak saç çekmede anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

RK: Randomize kontrollü, CGI : Clinical Global İzlenim, Y-BOCS : Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeği, SGI: serotonin geri alım inhibitörleri, SSGI: Selective serotonin geri alım inhibitörleri, PWS: Prader-Willi Sendromu, OKB: obsesif kompulsif bozukluk, DYB: deri yolma bozukluğu, TTM: Trikotillomani, DEHB: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, FLU: Fluoksetin, SCID: DSM Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, HDRS-17: 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, DSM-IV-TR: Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, Dördüncü Baskı, DSM-5: Mental Bozuklukların Tanı ve İstatistik El Kitabı, 5. baskı, BDT: bilişsel davranışçı terapi, ERP: maruz bırakma ve yanıt önleme, NAC: N-asetilsistein, DCS: D-sikloserin, MPH: metilfenidat CY-BOCS: Çocuklar için Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeği, CDRS: Çocuklar İçin Depresyon Derecelendirme Ölçeği, SPS-Y-BOCS: Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeğinden sonra modifiye edilen Deri Yolma Ölçeği, SPIS: Deri Yolma Etki Ölçeği MASC: Çocuklar İçin Çok Boyutlu Kaygı Ölçeği, SP-SAS :Deri Yolma Semptom Değerlendirme Ölçeği, RBS-R: Tekrarlayıcı Davranış Ölçeği-Gözden Geçirilmiş, BAI: Beck Anksiyete Ölçeği, BDI: Beck Depresyon Ölçeği, MGH-HPS: Massachusetts Genel Hastanesi Saç Çekme Ölçeği, PITS: Psikiyatri Enstitüsü Trikotillomani Ölçeği

Bu çalışmada OKİB tedavisinde kullanılan glutamat modüle edici ilaçların bir derlemesi sunulmaktadır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda riluzol, NAC, DCS, glisin, ketamin, lamotrijin, topiramet ve memantin tedavideki rolü araştırılmıştır. Şu anda OKB, glutamat modülatörlerinin kullanımını için en fazla desteğe sahip OKİB'dir. Glutamaterjik modülatörlerin OKİB tedavisinde kullanımına ilişkin çalışmaların sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Glutamaterjik modülatörlerin OKİB tedavisinde kullanımına ilişkin çalışmaların sonuçları

İlaç	OKB	BDB	TTM	DYB	İB
Memantin	+	+			
Ketamin	+	+			
N-Asetil sistein (NAC)	+/-	+	++	++	
Lamotrijin	++		+	+	
Topiramet	+		+	+	
Glisin	+/-				
D- sikloserin	+				+?
Sarkosin	+				
Rapastinel	+		+	+	
Riluzol	+		+?	+?	
Dronabinol			+		

+RKK, RPKÇ ; +/-= RKK, RPKÇ, pozitif ve negatif sonuçlar. ; += etkinlik için yetersiz veri.; RKK: randomize kontrollü çalışma; RPKÇ: randomize plasebo kontrollü çalışma; OKİB: Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar, OKB: obsesif kompulsif bozukluk, TTM: trikotillomani, BDB: beden dismorfik bozukluğu, DYB:deri yolma bozukluğu, İB: istifleme bozukluğu; Memantin: NMDA reseptörünün transmembran iyon kanalı gözeneklerinin non-kompetitif antagonist; Ketamin: NMDA reseptörlerinin non-kompetitif antagonist; N-Asetil Sistein: sisteinin öncüsü ve sistein-glutamat anti-porterini modüle eder; Topiramet: AMPA reseptör modülatörü (inhibitör). Lamotrijin: AMPA reseptör modülatörü (inhibe edici); Glisin, D-sikloserin, sarkozin: NMDA reseptör modülatörlerinin glisin bölgesi; Rapastinel: NMDA reseptörü glisin bölgesi kısmi agonisti; Riluzol: Sinaptik glutamat salınımını inhibe ederek ve glial glutamat alımını artırarak glutamaterjik iletimi azaltır; Dronabinol: Kanabinoid agonisti ve striatumda glutamat salınımının neden olduğu ekzositotoksik hasarı azaltabilir.

Sonuç

OKİB'ler, genel popülasyonda sık görülen, önemli psicososyal sorunlara yol açabilen ciddi ruhsal bozukluklardır.

Önemli sayıda vaka standart tedavi yaklaşımlarına yanıt vermemektedir. Bu nedenle yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Glutamat modülatörleri, tedaviye dirençli OKB'nin tedavisinde uzun süredir artan bir ilgi görmektedir. OKİB tedavisinde kullanımlarının belirsizliğini koruduğunu ve küçük çalışmalara dayandığını belirtmekte fayda vardır. Bununla birlikte, bu bozukluklarda glutamatta bazı önemli bozulmaları destekleyen kanıtlar güç kazanmaktadır. OKB'nin patofizyolojisine ilişkin bu yeni bakış açısı, eski monoaminerjik nörotransmisyona odaklanmayı tamamlayarak, mevcut araştırmaların önemli bir odağını ve yeni terapötik ajanların sürekli gelişimi için umut verici bir alanı oluşturmaktadır. Glutamat modülatörleri, özellikle tedaviye dirençli vakalarda iyi bir alternatif olabilir. Yukarıda gözden geçirildiği gibi memantin, NAC, riluzol ve lamotrijin bazı hastalar için faydalı olabilecek seçeneklerdir. Özellikle standart tedavi yaklaşımlarına dirençli OKB tedavisinde lamotrijin, riluzol ve memantin ile güçlendirme olarak olumlu etkili gösteren çalışmalar dikkat çekmektedir. NAC, TTM ve DYB tedavisi için önde gelen seçenektir. Tüm bu ajanların ve normal glutamat nörotransmisyonunun veya homeostazının altında yatan bozuklukların daha fazla araştırılması, hangi ajanların hangi hastalarda en çok fayda sağladığını netleştirmek için gereklidir. Ek olarak, glutamat modüle edici ilaçlara tedavi yanıtını öngören genetik ve epigenetik faktörler, klinik semptomlar ve alt tipler sistematik olarak araştırılmalıdır.

Kaynaklar

- Aan Het Rot M, Zarate CA, Charney DS, Mathew SJ (2012) Ketamine for depression: where do we go from here? *Biol Psychiatry*, 72:537–547.
- Abramowitz JS, Jacoby RJ (2015) Obsessive-compulsive and related disorders: a critical review of the new diagnostic class. *Annu Rev Clin Psychol*, 11:165-186.
- Afshar H, Roohafza H, Mohammad-Beigi H, Haghghi M, Jahangard L, Shokouh P et al. (2012) N-acetylcysteine add-on treatment in refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 32:797–803.
- Afshar H, Akuchekian S, Mahaky B, Zarean E (2014) Topiramate augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Res Med Sci*, 19:976–981.
- Alonso P, Gratacós M, Segalàs C, Escaramís G, Real E, Bayés M et al. (2012) Association between the NMDA glutamate receptor GRIN2B gene and obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 37:273–281.
- Andersson E, Hedman E, Enander J, Radu Djurfeldt D, Ljótsson B, Cervenka S et al. (2015) D-Cycloserine vs placebo as adjunct to cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder and interaction with antidepressants: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 72:659-667.
- Andrade C (2019) Augmentation with memantine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 80:19f13163.
- APA (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth edition (DSM-5)*. Washington DC, American Psychiatric Association.
- Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA (2004) Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl)*, 174:530-538.
- Arrojo-Romero M, Tajés Alonso M, de Leon J (2013) Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in severe and long-term treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Case Rep Psychiatry*, 2013:612459.
- Atmaca M, Bingol I, Aydin A, Yıldırım H, Okur I, Yıldırım MA et al. (2010) Brain morphology of patients with body dysmorphic disorder. *J Affect Disord*, 123:258-263.
- Bakhla AK, Verma V, Soren S, Sarkhel S, Chaudhury S (2013) An open-label trial of memantine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Ind Psychiatry J*, 22:149-152.
- Barroso L, Sternberg F, Souza M, Nunes G (2017) Trichotillomania: a good response to treatment with N-acetylcysteine. *An Bras Dermatol*, 92:537–539.
- Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, et al. (1995) Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage*, 10:89-97.
- Berlin HA, Koran LM, Jenike MA, Shapira NA, Chaplin W, Pallanti S et al. (2011) Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 72:716–721.
- Bisol LW, Lara DR (2009) Improvement of obsessive-compulsive disorder with divalproex and lamotrigine in two patients with bipolar II disorder. *Pharmacopsychiatry*, 42:37–39.
- Bloch MH, Wasylink S, Landeros-Weisenberger A, Panza KE, Billingslea E, Leckman JF et al. (2012) Effects of ketamine in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 72:964–970.
- Bloch MH, Panza KE, Grant JE, Pittenger C, Leckman JF (2013) N-Acetylcysteine in the treatment of pediatric trichotillomania: a randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 52:231-240.
- Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M (2016) Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. *Eur J Pediatr*, 175:9-18.

- Borue X, Sharma M, Hudak R (2015) Biological treatments for obsessive-compulsive and related disorders. *J Obsessive Compuls Relat Disord*, 6:7-26.
- Bruno A, Micò U, Pandolfo G, Mallamace D, Abenavoli E, Di Nardo F et al. (2012) Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*, 26:1456-1462.
- Burguière E, Monteiro P, Mallet L, Feng G, Graybiel AM (2015) Striatal circuits, habits, and implications for obsessive-compulsive disorder. *Curr Opin Neurobiol*, 30:59-65.
- Castle D, Beilharz F, Phillips KA, Brakoulias V, Drummond LM, Hollander E et al. (2021) Body dysmorphic disorder: a treatment synthesis and consensus on behalf of the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders and the Obsessive Compulsive and Related Disorders Network of the European College of Neuropsychopharmacology. *Int Clin Psychopharmacol*, 36:61-75.
- Coric V, Milanovic S, Wasylink S, Patel P, Malison R, Krystal JH et al. (2003) Beneficial effects of the ant glutamatergic agent riluzole in a patient diagnosed with obsessive-compulsive disorder and major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 167:219-220.
- Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasylink S, Mathalon DH, Valentine G et al. (2005) Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial. *Biol Psychiatry*, 58:424-428.
- Coric V, Kelmendi B, Pittenger C, Wasylink S, Bloch MH, Green J (2007) Beneficial effects of the ant glutamatergic agent riluzole in a patient diagnosed with trichotillomania. *J Clin Psychiatry*, 68:170-171.
- Costa DLC, Diniz JB, Requena G, Joaquim MA, Pittenger C, Bloch MH et al. (2017) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of N-Acetylcysteine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 78:e766-e773.
- de Salles Andrade JB, Giori IG, Melo-Felippe FB, Vieira-Fonseca T, Fontenelle LF, Kohlrausch FB (2019) Glutamate transporter gene polymorphisms and obsessive-compulsive disorder: A case-control association study. *J Clin Neurosci*, 62:53-59.
- Dong N, Nezgovorova V, Hong K, Hollander E (2019) Pharmacotherapy in body dysmorphic disorder: relapse prevention and novel treatments. *Expert Opin Pharmacother*, 20:1211-1219.
- Dougherty DD, Brennan BP, Stewart SE, Wilhelm S, Widge AS, Rauch SL (2018) Neuroscientifically informed formulation and treatment planning for patients with obsessive-compulsive disorder: A review. *JAMA Psychiatry*, 75:1081-1087.
- Dougherty D, Rauch S, Greenberg BD (2020) Pathophysiology of obsessive-compulsive and related disorders. In *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Anxiety, Trauma and OCD-Related Disorders* (Eds N Simon, E Hollander, BO Rothbaum, DJ Stein) 265-284. Washington DC, American Psychiatric Association Publishing.
- Emamzadehfard S, Kamaloo A, Paydary K, Ahmadipour A, Zeinoddini A, Ghaleiha A et al. (2016) Riluzole in augmentation of fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70:332-341.
- Farnia V, Gharehbaghi H, Alikhani M, Almasi A, Golshani S, Tatari F et al. (2018) Efficacy and tolerability of adjunctive gabapentin and memantine in obsessive compulsive disorder: Double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res*, 104:137-143.
- Farrell LJ, Waters AM, Boschen MJ, Hattingh L, McConnell H, Milliner EL et al. (2013) Difficult-to-treat pediatric obsessive compulsive disorder: feasibility and preliminary results of a randomized pilot trial of D-cycloserine augmented behavior therapy. *Depress Anxiety*, 30:723-731.
- Fineberg NA, Bienvenu OJ, Denys D, Lochner C, Nestadt G, Leckman JF et al. (2010) Should OCD be classified as an anxiety disorder in DSM-V? *Depress Anxiety*, 27:495-506.
- Gadallah AHA, Ebada MA, Gadallah A, Ahmed H, Rashad W, Eid KA et al. (2020) Efficacy and safety of N-acetylcysteine as add-on therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Obsessive Compuls Relat Disord*, 25: 100529.
- Ghaderi A, Vahed N, Ghayoomi R, Ostadmohammadi V, Gholami M, Dehkohneh S (2019) N-acetylcysteine in addiction management: Current knowledge and future perspectives. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 11:13-24.
- Ghaleiha A, Entezari N, Modabbernia A, Najand B, Askari N, Tabrizi M et al. (2013) Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res*, 47:175-180.
- Ghanizadeh A, Mohammadi MR, Bahraini S, Keshavarzi Z, Firoozabadi A, Alavi Shoshtari A (2017) Efficacy of N-Acetylcysteine augmentation on obsessive compulsive disorder: A multicenter randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Iran J Psychiatry*, 12:134-141.
- Grant P, Lougee L, Hirschtritt M, Swedo SE (2007a) An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 17:761-767.
- Grant JE, Odlaug BL, Kim SW (2007b) Lamotrigine treatment of pathologic skin picking: an open label study. *J Clin Psychiatry*, 68:1384-1391.
- Grant JE, Odlaug BL, Kim SW (2009) N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 66:756-763.
- Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, Kim SW (2010) A double-blind, placebo-controlled trial of lamotrigine for pathological skin picking: treatment efficacy and neurocognitive predictors of response. *J Clin Psychopharmacol*, 30:396-403.

- Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain S, Kim SW (2011) Dronabinol, a cannabinoid agonist reduces hair pulling in trichotillomania: A pilot study. *Psychopharmacology*, 218:493–502.
- Grant PJ, Joseph LA, Farmer CA, Luckenbaugh DA, Lougee LC, Zarate CA Jr et al. (2014) 12-week, placebo-controlled trial of add-on riluzole in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39:1453-1459.
- Grant JE, Chamberlain SR, Redden SA, Leppink EW, Odlaug BL, Kim SW (2016) N-Acetylcysteine in the treatment of excoriation disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 73:490–496.
- Grant JE, Chamberlain SR (2016) Trichotillomania. *Am J Psychiatry*, 173:868-874.
- Grant JE, Chesivoir E, Valle S, Ehsan D, Chamberlain SR (2023) Double-blind placebo-controlled study of memantine in trichotillomania and skin-picking disorder. *Am J Psychiatry*, 180:348-356.
- Golubchik P, Sever J, Weizman A, Zalsman G (2011) Methylphenidate treatment in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid trichotillomania: a preliminary report. *Clin Neuropharmacol*, 34:108–110.
- Grados MA, Atkins EB, Kovacicova GI, McVicar E (2015) A selective review of glutamate pharmacological therapy in obsessive-compulsive and related disorders. *Psychol Res Behav Manag*, 8:115-131.
- Greenberg WM, Benedict MM, Doerfer J, Perrin M, Panek L, Cleveland WL et al. (2009) Adjunctive glycine in the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *J Psychiatr Res*, 43:664–670.
- Goodman WK, Storch EA, Sheth SA (2021) Harmonizing the neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 178:17-29.
- Grünblatt E (2021) Genetics of OCD and related disorders; searching for shared factors. *Curr Top Behav Neurosci*, 49:1-16.
- Hadi F, Kashefnejad S, Kamalzadeh L, Hoobehfekar S, Shalbafan M (2021) Glutamatergic medications as adjunctive therapy for moderate to severe obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*, 22:69.
- Haghighi M, Jahangard L, Mohammad-Beigi H, Bajoghli H, Hafezian H, Rahimi A et al. (2013) In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant memantine improved symptoms in inpatients suffering from refractory obsessive-compulsive disorders (OCD). *Psychopharmacology (Berl)*, 228:633-640.
- Isobe M, Redden SA, Keuthen NJ, Stein DJ, Lochner C, Grant JE, Chamberlain SR (2018) Striatal abnormalities in trichotillomania: a multi-site MRI analysis. *Neuroimage Clin*, 17:893-898.
- Jafferany M, Shireen F, Ibrahim A (2010) An open-label trial of topiramate in the treatment of skin picking in pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 12:PCC.09100829.
- Jafferany M, Osuagwu FC (2017) Use of topiramate in skin picking disorder: a pilot study. *Prim Care Companion CNS Disord*, 19:16m01961.
- Khalkhali M, Aram S, Zarrabi H, Kafie M, Heidarzadeh A (2016) Lamotrigine augmentation versus placebo in serotonin reuptake inhibitors-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Iran J Psychiatry*, 11:104–114.
- Kress VE, Stargell NA, Zoldan CA, Paylo MJ (2016) Hoarding disorder: Diagnosis, assessment, and treatment. *J Couns Dev*, 94:83-90.
- Köse S, Çetin M (2017) Ketamine and rapastinel: NMDA receptor modulators in the rapid treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*, 27:213–214.
- Kushner MG, Kim SW, Donahue C, Thuras P, Adson D, Kotlyar M (2007) D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 62:835-838.
- Lee TM, Lee KM, Lee CY, Lee HC, Tam KW, Loh EW (2021) Effectiveness of N-acetylcysteine in autism spectrum disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry*, 55:196-206.
- Lewin AB, Wu MS, McGuire JF, Storch EA (2014) Cognitive behavior therapy for obsessive-compulsive and related disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 37:415-445.
- Lochner C, Seedat S, Niehaus DJ, Stein DJ (2006) Topiramate in the treatment of trichotillomania: an open-label pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*, 21:255-259.
- Lochner C, Stein DJ (2014) Treatment of obsessive-compulsive and related disorders. *Curr Treat Options Psychiatry*, 1:225-234.
- Lochner C, Roos A, Stein DJ (2017) Excoriation (skin-picking) disorder: a systematic review of treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13:1867-1872.
- Lu S, Nasrallah HA (2018) The use of memantine in neuropsychiatric disorders: an overview. *Ann Clin Psychiatry*, 30:234–248.
- Maia TV, Cooney RE, Peterson BS (2008) The neural bases of obsessive - Compulsive disorder in children and adults. *Dev Psychopathol*, 20:1251–1283.
- Mataix-Cols D, Frost RO, Pertusa A, Clark LA, Saxena S, Leckman JF et al. (2010) Hoarding disorder: a new diagnosis for DSM-V? *Depress Anxiety*, 27: 556–572.
- Mataix-Cols D, Turner C, Monzani B, Isomura K, Murphy C, Krebs G et al. (2014) Cognitive behavioral therapy with post-session D-cycloserine augmentation for pediatric obsessive compulsive disorder: pilot randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 204:77-78.

- Marinova Z, Chuang DM, Fineberg N (2017) Glutamate-modulating drugs as a potential therapeutic strategy in obsessive-compulsive disorder. *Curr Neuropharmacol*, 15:977-995.
- Miller JL, Angulo M (2014) An open-label pilot study of N-acetylcysteine for skin-picking in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*, 164:421-424.
- Modarresi A, Sayyah M, Razooghi S, Eslami K, Javadi M, Kouti L (2018) Memantine augmentation improves symptoms in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled trial. *Pharmacopsychiatry*, 51:263-269.
- Modarresi A, Chaibakhsh S, Koulaeinejad N, Koupaei SR (2019) A systematic review and meta-analysis: memantine augmentation in moderate to severe obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 282:112602
- Mowla A, Khajeian AM, Sahraian A, Chohedri AH, Kashkoli F (2010) Topiramate augmentation in resistant OCD: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *CNS Spectr*, 15:613-617.
- Nakao T, Kanba S (2019) Pathophysiology and treatment of hoarding disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73:370-375.
- Nery FG, Li W, Del Bello MP, Welge JA (2021) N-acetylcysteine as an adjunctive treatment for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bipolar Disord*, 23:707-714.
- Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G (2012) Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacol Biochem Behav*, 100:656-664.
- Nordstrom EJ, Burton FH (2002) A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Mol Psychiatry*, 7:617-625.
- Odlaug BL, Grant JE (2007) N-acetyl cysteine in the treatment of grooming disorders. *J Clin Psychopharmacol*, 27:227-229.
- Oliver G, Dean O, Camfield D, Blair-West S, Ng C, Berk M et al. (2015) N-acetyl cysteine in the treatment of obsessive compulsive and related disorders: a systematic review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 13:12-24.
- Özcan D, Seçkin D (2016) N-Acetylcysteine in the treatment of trichotillomania: remarkable results in two patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30:1606-1608.
- Parli GM, Gales MA, Gales BJ (2023) N-Acetylcysteine for obsessive-compulsive and related disorders in children and adolescents: A review. *Ann Pharmacother*, 57:847-854.
- Paydary K, Akamalo A, Ahmadipour A, Pishgar F, Emamzadehfard S, Akhondzadeh S (2016) N-acetylcysteine augmentation therapy for moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther*, 41:214-219.
- Pietrzak B, Konopka A, Wojcieszak J (2013) Effect of topiramate on hippocampus-dependent spatial memory in rats. *Pharmacol Rep*, 65:1152-1162.
- Pittenger C, Bloch MH, Williams K (2011) Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: Neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacol Ther*, 132:314-332.
- Pittenger C, Bloch MH, Wasylink S, Billingslea E, Simpson R, Jakubovski E (2015) Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A pilot randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 76:1075-1084.
- Pittenger C (2015) Glutamatergic agents for OCD and related disorders. *Curr Treat Options Psychiatry*, 2:271-283.
- Poyurovsky M, Glick I, Koran LM (2010) Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms. *J Psychopharmacol*, 24:861-866.
- Rauch SL, Phillips KA, Segal E, Makris N, Shin LM, Whalen PJ et al. (2003) A preliminary morphometric magnetic resonance imaging study of regional brain volumes in body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res*, 122:13-19.
- Reddy YJ, Sundar AS, Narayanaswamy JC, Math SB (2017) Clinical practice guidelines for obsessive-compulsive disorder. *Indian J Psychiatry*, 59(Suppl 1):S74.
- Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Feng T, Marcus SM, Vermes D et al. (2013) Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*, 38:2475-2483.
- Rodriguez CI, Wheaton M, Zwerling J, Steinman SA, Sonnenfeld D, Galfalvy H et al. (2016) Can exposure-based CBT extend the effects of intravenous ketamine in obsessive-compulsive disorder? An open-label trial. *J Clin Psychiatry*, 77:408-409.
- Rotge JY, Aouizerate B, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, Guehl D (2010) The glutamate-based genetic immune hypothesis in obsessive-compulsive disorder. An integrative approach from genes to symptoms. *Neuroscience*, 165:408-417.
- Sani G, Gualtieri I, Paolini M, Bonanni L, Spinazzola E, Maggiora M et al. (2019) Drug treatment of trichotillomania (hair-pulling disorder), excoriation (skin-picking) disorder, and nail-biting (onychophagia). *Curr Neuropharmacol*, 17:775-786.
- Sarris J, Oliver G, Camfield DA, Dean OM, Dowling N, Smith DJ et al. (2015) N-Acetyl Cysteine (NAC) in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A 16-week, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *CNS Drugs*, 29:801-809.
- Sasso DA, Kalanithi PS, Trueblood KV, Pittenger C, Kelmendi B, Wasylink S et al (2006) Beneficial effects of the glutamate-modulating agent riluzole on disordered eating and pathological skin-picking behaviors. *J Clin Psychopharmacol*, 26:685-687.
- Shapira NA, Lessig MC, Murphy TK, Driscoll DJ, Goodman WK (2002) Topiramate attenuate self-injurious behavior in Prader-Willi syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5:141-145.
- Shmelkov SV, Hormigo A, Jing D, Proenca CC, Bath KG, Milde T et al (2010) Slitrk5 deficiency impairs corticostriatal circuitry and leads to obsessive-compulsive-like behaviors in mice. *Nat Med*, 16:598-602.
- Silva-Netto R, Jesus G, Nogueira M, Tavares H (2014) N-acetylcysteine in the treatment of skin picking disorder. *Braz J Psychiatr*, 36:101.

- Suzuki K, Monteggia LM (2020) The role of eEF2 kinase in the rapid antidepressant actions of ketamine. *Adv Pharmacol*, 89:79-99.
- Stein DJ, Fineberg NA, Bienvenu OJ, Denys D, Lochner C, Nestadt G et al. (2010) Should OCD be classified as an anxiety disorder in DSM-V? *Depress Anxiety*, 27:495-506.
- Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, Smoller JW, Scharf JM, Illmann C et al. (2007) Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B:1027-1033.
- Stewart SE, Jenike EA, Hezel DM, Stack DE, Dodman NH, Shuster L et al. (2010) A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 30:34-39.
- Storch EA, Merlo LJ, Bengtson M, Murphy TK, Lewis MH, Yang MC et al. (2007) D-cycloserine does not enhance exposure-response prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 22:230-237.
- Storch EA, Murphy TK, Goodman WK, Geffken GR, Lewin AB, Henin A et al. (2010) A preliminary study of D-cycloserine augmentation of cognitive behavioral therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 68:1073-1076.
- Storch EA, Wilhelm S, Sprich S, Henin A, Micco J, Small BJ et al. (2016) Efficacy of augmentation of cognitive behavior therapy with weight-adjusted d-Cycloserine vs placebo in pediatric obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 73:779-788.
- Suppes T (2002) Review of the use of topiramate for treatment of bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol*, 22:599-609.
- Ting JT, Feng G (2008) Glutamatergic synaptic dysfunction and obsessive-compulsive disorder. *Curr Chem Genomics*, 2:62-75.
- Torales J, Ruiz Díaz N, Ventriglio A, Castaldelli-Maia JM, Barrios I, García O et al. (2021) Hair-pulling disorder (Trichotillomania): Etiopathogenesis, diagnosis and treatment in a nutshell. *Dermatol Ther*, 34:e13466.
- Uzun O (2010) Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A case report. *J Psychopharmacol*, 24:425-427.
- Van Ameringen M, Patterson B, Simpson W (2014) DSM-5 obsessive-compulsive and related disorders: Clinical implications of new criteria. *Depress Anxiety*, 31:487-493.
- Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G et al. (2018) The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure*, 63:17-25.
- Vlček P, Polák J, Brunovský M, Horáček J (2018) Role of glutamatergic system in obsessive-compulsive disorder with possible therapeutic implications. *Pharmacopsychiatry*, 51:229-242.
- Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding JD et al. (2007) Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*, 448:894-900.
- Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, Meunier SA, Pearson GD, Reese HE et al. (2008) Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 165: 335-341.
- Wu K, Hanna GL, Rosenberg DR, Arnold PD (2012) The role of glutamate signaling in the pathogenesis and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Pharmacol Biochem Behav*, 100:726-735.
- Xia J, Du Y, Han J, Liu G, Wang X (2015) D-cycloserine augmentation in behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*, 9:2101-2117.
- Yolland CO, Hanratty D, Neill E, Rossell SL, Berk M, Dean OM et al. (2020) Meta-analysis of randomised controlled trials with N-acetylcysteine in the treatment of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 54:453-466.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study.