

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**PARKİNSON HASTALARINDA DEPRESYONUN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ; SERTRALİN VE VENLAFKSİN
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ İLE YAN ETKİ PROFİLİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Alp AKÇA
Tbp. Yzb.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2008

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**PARKİNSON HASTALARINDA DEPRESYONUN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ; SERTRALİN VE VENLAFKSİN
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ İLE YAN ETKİ PROFİLİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Alp AKÇA
Tbp. Yzb.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Aytekin ÖZŞAHİN
Prof. Tbp. Kd. Alb.

ANKARA
2008

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına:

“Parkinson Hastalarında Depresyonun Klinik Özellikleri; Sertralin ve Venlafaksin Tedavisinin Etkinliği ile Yan Etki Profiline Karşılaştırılması” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Tbp. Kd. Alb. Aytekin ÖZŞAHİN

Üye (başkan) : Prof. Tbp. Kd. Alb. Aytekin ÖZŞAHİN

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Mesut ÇETİN

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Fuat ÖZGEN

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Servet EBRİNÇ

Üye : Doç. Tbp. Kd. Alb. Tümer TÜRKBAY

Üye (yedek) : Prof. Tbp. Kd. Alb. Zeki GÖKÇİL

Üye (yedek) : Doç. Tbp. Kd. Alb. K. Nahit ÖZMENLER

ONAY:

Tbp. Yzb. Alp AKÇA’NIN 10/10/2008 tarihinde savunduğu bu tez, Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümg.
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı
Eğt. Hst. Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması; Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı, Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığı, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanlığı'nın 11.05.2007 gün ve 1491-19507 sayılı yazısı ile verilmiştir.

Bu çalışmada Parkinson hastalarında depresyonun klinik özellikleri; sertralin ve venlafaksin tedavisinin etkinliği ile yan etki profilinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Uzmanlık eğitimimin başlarında deneyimlerinden kısa bir süre de olsa yararlanma fırsatı bulabildiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Salih BATTAL'A ve Prof. Dr. Hamdullah AYDIN'A saygılarımı sunuyorum.

Psikiyatri eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her fırsatta yararlanmaya çalıştığım, mesleki gelişimimde çok büyük katkısı olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Aytekin ÖZŞAHİN'E teşekkürü bir borç bilirim. Olgu takip süreçlerinde her zaman desteğini esirgemeyen, tezimin şekillenmesinde büyük katkısı bulunan Doç. Dr. Yaşar KÜTÜKÇÜ hocama şükran ve saygılarımı sunarım.

Psikiyatri eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Fuat ÖZGEN'E, Doç. Dr. Adnan CANSEVER'E, Doç. Dr. K. Nahit ÖZMENLER'E ve Doç. Dr. Özcan UZUN'A, asistanlığım boyunca her zaman ilgi ve destek gördüğüm Doç. Dr. Ali BOZKURT'A, Yrd. Doç. Dr. Tunay KARLIDERE'YE, Yrd. Doç. Dr. Sinan YETKİN'E, Yrd. Doç. Dr. Ali DORUK'A, Yrd. Doç. Dr. Levent SÜTÇİGİL'E ve rotasyon eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Nöroloji, Çocuk Psikiyatrisi ve İç Hastalıkları kliniğindeki tüm hocalarıma saygılarımı sunuyorum. Çalışmanın istatistik analizlerinin yapılmasında katkılarından dolayı Dr. M. Alpaslan BABAYİĞİT'E teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bir üyesi olmaktan büyük keyif aldığım Psikiyatri Kliniği'nin, başta asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışanlarına benimle paylaştıkları güzellikler için teşekkür eder, saygılar sunarım.

Dr. Alp AKÇA

ÖZET

Parkinson Hastalarında Depresyonun Klinik Özellikleri; Sertralin ve Venlafaksin Tedavisinin Etkinliği ile Yan Etki Profiline Karşılaştırılması:

Parkinson hastalığında depresif semptomlar, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyerek, hastalığın tedavisi ve gidişatında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca Parkinson belirtilerinin depresif belirtilerin bir bölümü ile örtüşmesi, tanı ve tedavide zorluklara sebep olmaktadır. Bu zorluklar sonucu Parkinson hastalarındaki depresyon görülme sıklığında farklı sonuçlar (%2-70) rapor edilmiştir.

Bu çalışmada Parkinson hastalarında depresyon yaygınlığı, klinik profili ve olası risk faktörlerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda farklı reseptörler üzerinden etki gösteren sertralin ve venlafaksin tedavi seçenekleri kullanılmıştır. Çalışma örneklemini 101 Parkinson hastası ile görüşülüp 32 depresif olgudan oluşmuştur. Tanı koyma işlemi DSM-IV Eksen I tanısı için SCID-I ile gerçekleştirilmiş ve sonrasında sosyodemografik veri toplama formu, HAM-D, SMMT, UKU ve UPDRS ölçekleri uygulanmıştır. Rasgele olarak olgulara sertralin, venlafaksin tedavileri seçeneklerinden birisi başlanmıştır. Her iki grup üçüncü, altıncı ve dokuzuncu haftalarda HAM-D, SMMT, UKU ve UPDRS skorları karşılaştırılarak tedavi etkinliği ve yan etki profili bakımından değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak Parkinson hastalarında depresyon görülme oranı %34.6 olup, en sık saptanan bulgular depresif ruh hali (%11.4) ve işlevsellikte azalmadır (%10.3). Bunları psişik anksiyete, hipokondriyak özellikler ve somatik anksiyete bulguları izlemektedir. Sertralin ve venlafaksin tedavide etkilidir. Ancak sertralinle (%87.5) elde edilen olumlu tedavi cevabı, venlafaksine (%75) oranla daha yüksektir. Sertralin kognitif fonksiyonları olumlu yönde etkilemektedir. Ancak bu olumlu etki venlafaksinle elde edilememiştir. Her iki tedavi seçeneği Parkinson bulgularını kötüleştirmemektedir. Ancak ilaç yan etki profili dikkate alındığında sertralin (%18.7), venlafaksine (%31.2) oranla daha iyi tolere edildiği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Parkinson, depresyon, venlafaksin, sertralin

SUMMARY

Clinical Features of Depression in Parkinson's Disease; Comparing Sertraline and Venlafaxine for the Efficacy and Side Effects:

Depressive symptoms in Parkinson's disease play an important role for treatment and prognosis by reducing life quality. Also the similarity of some Parkinson's symptoms with depressive ones causes difficulty in diagnosis and treatment of Parkinson's disease. For this reason, many different outcomes (2-70%) were reported for the prevalence of depression in Parkinson's disease.

In this study the frequency, clinical profile and risk factors of depression were aimed to ascertain. At the same time, sertraline and venlafaxine that effect upon the different receptor mechanism were used. The study sample was constituted by 32 depressive cases that were selected from 101 Parkinson's disease cases which were interviewed by one by one. SCID-I for DSM-IV Axis I was used to diagnose the depression and after diagnosis, socio demographic data form, HAM-D, SMMT, UKU side effect and UPDRS scales were applied. One of the treatment regimes was selected among sertraline and venlafaxine randomly for each case and also evaluated for effectiveness, side effect profiles comparing HAM-D, SMMT, UKU and UPDRS scores at third, sixth and ninth weeks.

Consequently the frequency of depression in Parkinson's disease was found 34.6%. The most faced symptoms were depressive mood (11.4%) and reduced functionality (10.3%). After these symptoms, psychic anxiety, hypochondriac characteristic and somatic anxiety were mostly second to come. Both sertraline and venlafaxine were found effective in treatment. But sertraline (87.5%) was better than venlafaxine (75%) for treatment response. It was found that sertraline affects cognitive functions positively, but it was not the same for venlafaxine. Also both of sertraline and venlafaxine didn't deteriorate Parkinsonian movement. But in consideration of side effect profile, it was concluded that sertraline (18.7%) is better tolerated than venlafaxine (31.2%) in depression of Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, depression, sertraline, venlafaxine

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
İNGİLİZCE ÖZET.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Parkinson Hastalığı.....	2
2.2. Parkinsonda Depresyon Patofizyolojisi.....	2
2.3. Parkinsonda Depresyon Prevalansı ve Klinik Görünümü.....	5
2.4. Parkinson Hastalarında Gelişen Depresyonda Olası Risk Faktörleri.....	7
2.5. Parkinson Hastalarında Gelişen Depresyonda Tedavi Seçenekleri.....	11
GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Denekler.....	15
3.2. Bilgi Toplama Araçları ve Uygulama.....	16
3.3 İstatistiksel Analiz.....	18
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	28
SONUÇLAR.....	36
KAYNAKLAR.....	38

TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1. Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri.....	19
2. Çalışma grubunun Parkinsona özgü klinik özellikleri.....	20
3. Tedavi öncesi HAM-D ölçeği alt skalasına göre olguların klinik görünümü.....	21
4. Çalışma grubunun tedavi öncesi HAM-D, SMMT ve UPDRS skor ortalamaları.....	22
5. Sertralin ve Venlafaksin gruplarının tedavi sürecindeki HAM-D skorlarındaki değişim.....	22
6. Sertralin ve Venlafaksin ile meydana gelen HAM-D skorlarındaki değişimin karşılaştırılması.....	23
7. Sertralin ve Venlafaksin gruplarının HAM-D skorlarına göre % 50'den fazla düşüş kaydedilen ve olumlu tedavi yanıtı olarak tanımlanan olguların dağılımı.....	23
8. Sertralin'in SMMT üzerine etkisi.....	24
9. Venlafaksin'in SMMT üzerine etkisi.....	24
10. Sertralin'in UPDRS üzerine etkisi.....	25
11. Venlafaksin'in UPDRS üzerine etkisi.....	25
12. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrasında ortalama HAM-D, SMMT, UPDRS skorlarındaki değişim.....	26
13. Sertralin ve Venlafaksin grubunda UKU'ya göre saptanan yan etkiler.....	26

I.GİRİŞ

Global Parkinson Hastalığı Yürütme Komitesi 2002 yılında Parkinson hastalığında depresif semptomların, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi bakımından önemli faktörlerin başında yer aldığına ayrıca hastalığın gidişatını etkilediği sonucuna dikkat çekmiştir (1).

Parkinson hastalığı ile depresyon arasındaki birliktelik uzun süredir klinisyenlerin ilgisini çekmiştir. Parkinson belirtilerinin en azından bir bölümü depresif belirtileri andırıp bunlarla iç içe geçmektedir. Bu klinik örtüşmeyi sergileyen hastaların tanınması ve tedavilerinde zorluklarla karşılaşmaktadır. Parkinsonda depresyon için öne sürülen nöroanatomik hipotezler ve nörotransmitter teorileri incelendiğinde farklı görüşlerin olduğu görülmektedir (2). Bu durum, değişik tedavi seçeneklerini de gündeme getirmektedir (9,10).

Parkinson hastalarındaki depresyon görülme oranları oldukça geniş bir spektrum göstermektedir (% 2-70). Bu farklı oranlar, çalışmalardaki hasta örneklemelerinin yetersizliği, tanı aşamasında kullanılan bilgi toplama ve değerlendirme araçlarının farklılığı ve metodolojik sorunların varlığıyla açıklanmaya çalışılmaktadır (9).

Bu çalışmada, Parkinson hastalarında depresyon yaygınlığı ile Parkinsonda depresyon saptanan hastaların klinik özelliklerini incelemek, aynı zamanda farklı etki mekanizmaları olan antidepresan tedavi seçenekleri kullanarak bunların tedavi etkinliği, yan etkileri ile kognitif fonksiyonlar ve Parkinsona özgü motor bulgular üzerine etkisi araştırılmıştır.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı

James Parkinson, Parkinson hastalığını ilk kez tanımlayan kişidir. 1817 yılında “An Essay on The Shaking Palsy” adlı yayınında altı hasta üzerinde yaptığı araştırmalarda Parkinson hastalığının belirtilerini tanımlamıştır (11).

Parkinson hastalığı, genellikle 55-66 yaşları arasında başlayan, 65 yaş üzerindeki kişilerin yaklaşık olarak % 2'sinde görülen bir hastalıktır. Amerika'da Alzheimer hastalığı sonrası yaklaşık bir milyon kişiyi etkileyen ikinci nörodejeneratif rahatsızlıktır. Substantia nigra ve putamendeki dopamin nöronlarının dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen bradikinezi, rijidite, tremor ve postdural instabilite karakteristik bulgularıdır. Motor bulguları ile baş etme farmakoterapiye dayalıyken, motor dışı bulguları (demans, psikoz, anksiyete, insomnia, otonomik disfonksiyon ve duygudurum değişiklikleri) yaşamı olumsuz yönde etkileyebilmekte ve mevcut klinik tablonun yanlış değerlendirilmesine yol açabilmektedir (12).

2.2. Parkinsonda Depresyon Patofizyolojisi

Parkinsonda depresyon patofizyolojisi halen üzerinde sıkça tartışılan bir konudur. Nörotransmitter değişikliklerinden kaynaklanan endojen faktörler, hastalığa sekonder olarak gelişen yetersizlik gibi stres faktörleri (ekzojen) veya her ikisi Parkinsonda depresyon patofizyolojisinde rol oynamaktadır (26). Parkinsondaki depresyonun psikososyal stres faktörlerine karşı gelişen bir reaksiyondan ziyade, hastalığın temelinde var olan nöroanatomik dejenerasyona sekonder geliştiği varsayılmaktadır (2). Parkinson hastalığında yüksek oranda depresif semptomların görülmesi, duygudurum rahatsızlıklarının Parkinsondaki nörodejeneratif sürecin bir yansıması olduğunu desteklemektedir (27). Bu sonuç depresyonun, Parkinsonda sadece fiziksel bir yetersizliğe cevaben geliştiği tezinden ziyade biyolojik faktörlerin daha etkili olduğu sonucunu desteklemektedir.

Benzer sonuçlar Cummings ve arkadaşlarının çalışmasında da saptanmıştır (28). Hastalığın şiddeti ile depresif semptomların şiddeti

arasında bir korelasyon görülmemesi Parkinsonda depresyonun sadece strese karşı gelişen bir cevap olmadığını göstermektedir. Ancak Parkinson hastaları iş kaybı, ailesel sorunlar, fiziki yetersizlikten kaynaklanan sosyal izolasyon gibi kronik bir hastalıkla mücadele etmek zorundadır. Hastalığın tam olarak tedavisinin olmaması ve palyatif yaklaşımın tedavinin en önemli parçası olduğu gerçeği, hastalık başlangıcında depresif semptomların ortaya çıkmasına sebep olabilir (15).

Parkinson hastalarında depresyonda patofizyolojiyi açıklayacak en iyi hipotez; serotonin ve dopamin hipotezleridir. 1984 yılında Mayeux ve arkadaşları Parkinson hastalarının serebrospinal sıvılarında serotonerjik aktivitenin azaldığını bulmuştur (29). Ancak bunu desteklemeyen çalışmalarda bulunmaktadır (30). Serotonin aktivitesinin azalması striatumdaki dopamin azalmasına cevap olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca azalmış serotonin aktivitesi depresyon için risk faktörü oluşturmaktadır (4). Tüm bunlar Parkinsonda depresyonun yüksek prevalansını ve neden genellikle depresyonun Parkinson tanısından önce görüldüğünü açıklamaktadır. Aynı zamanda serotonin geri alım inhibitörü tedavisi boyunca zaman zaman ekstrapiramidal semptomların kötüleşmesinin görülmesi, Parkinsonda depresif hastalarda serotonin ve dopamin hipotezlerinin yeri olduğunu göstermektedir (31). 1984 yılında açıklanan dopaminerjik hipotez, mesolimbik ve mesokortikal dopaminerjik yolların dejenerasyonuna bağlı depresyon oluşumunu desteklemektedir. Bu yollar ödül sisteminde yol aldıkları için Parkinsonda depresyonun yüksek prevalansını ve dopamin agonistlerinin duygudurum yükseltici etkisini açıklamaktadır (32). Rogers ve arkadaşları deprese Parkinson hastalarında progresif frontal lob disfonksiyonu bulunduğunu ve bunun da depresyon oluşumuna katkıda bulunabileceğini belirtmiştir (6). Mayberg ve arkadaşları ise orbitofrontal ve prefrontal kortekse ventral tegmental alandan gelen dopaminerjik efferent yolların harabiyeti ve dorsal raphe serotonerjik yolağa giden orbitofrontal korteks afferent yolların dejenerasyonun depresyona sebep olabileceğini ortaya atmıştır (7).

Kolinerjik-adrenerjik hipotez daha eski ve daha az kabul edilen hipotezdir. Teoriye göre depresyonda kolinerjik aktivite adrenerjik aktiviteye oranla rölaf olarak daha artmış olarak saptanmaktadır (33). Depresyon ve Parkinsonda frontal lobdaki azalmış dopamin aktivitesi psikomotor retardasyondan, azalmış noradrenerjik aktivite anhedoniden ve azalmış serotonerjik aktivite depresyon, anksiyete ve insomniadan sorumlu tutulmaktadır (34). Parkinsonda depresif süreç, kognitif, duygudurum ve duygulanımdan sorumlu locus seruleusdaki norepinefrinin azalması ile ilişkili olabilir. Norepinefrin azalması bozulmuş dikkat, konsantrasyon, hafızaya yol açabilir (35). Ayrıca depresyonda serebrospinal sıvıda azalmış 3-metoksi-4-hidroksifenil glikol düzeyleri tespit edilmiştir (5).

Duygudurum semptomları ile nörodejeneratif süreç arasında ilişkiyi inceleyen en güvenilir çalışmalar postmortem ve görüntüleme çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda depresif semptomların, nonmotor bazal ganglion- talamik-frontal korteks devresiyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. 1993 yılında Lisanby ve arkadaşları komorbit depresyonu olan Parkinson hastalarında daha küçük oranda subkortikal nükleus hacminin bulunduğu tespit etmiştir. 1990 yılında Mayberg ve arkadaşları pozitron emisyon tomografi (PET) tekniğini kullanarak deprese Parkinson hastalarında, depresyon saptanmayan Parkinson hastalarına oranla kaudat, anterior tempolar korteks ve orbitoinferior frontal kortekste metabolik aktivitenin azaldığı sonucuna ulaşmıştır. Depresyon öyküsü bulunan Parkinson hastalarının postmortem çalışmalarında Paulus ve arkadaşları dorsal raphe nükleusunda azalmış serotonin nöronları, Brown ve arkadaşları ise ventral tegmental alanda azalmış dopamin nöronları tespit etmişlerdir. 1997 yılında Becker ve arkadaşları deprese Parkinson hastalarında transkraniyel sonografide mesensefalik alanda raphe nükleusunun ekojenitesini azalmış olarak tespit etmiş ve Parkinsonda depresyonun patogenezinde limbik sisteminin de katkıda bulunabileceği sonucunu ortaya koymuştur. 1999 yılında Menza ve arkadaşları Parkinsonda depresyon ilişkisini, serotoninin sinaptik boşluğa taşınmasını sağlayan serotonin taşıyıcısındaki (5HTT) fonksiyon bozukluğu sonucu geliştiğini, taşıyıcının daha az sentezlenmesine sebep olan gen

polimorfizimin Parkinsonda depresyona sebep olabileceği sonucuna varmıştır (1).

2.3. Parkinsonda Depresyon Prevalansı ve Klinik Görünümü

1987-1990 yılları arasında yapılan çalışmalarda Parkinsonda depresyon görülme oranı ortalama %43 (%25-70) olarak tespit edilmiştir (13). 1992-1998 yıllarında yapılan 45 Parkinsonda depresyon çalışmasında ise bu oran %31 olarak bulunmuştur. Tüm çalışmalar dikkate alındığında; herhangi bir tanı aracı kullanılmadığında, sadece klinik görüşmeler ile tanıya gidildiğinde prevalans %23 olarak saptanmış, tanı araçları kullanıldığında ise bu oran %31'lere çıkmıştır (11,12). Gotham ve arkadaşları 1500 Parkinson hastasını kapsayan 14 çalışmada ortalama prevalansı %46 olarak tespit etmiştir. Tandberg ve arkadaşları ise 245 Parkinson hastasının %5.1'inde orta ve yüksek şiddette, %46'sında ise hafif şiddette depresyon tespit etmiştir (14).

Çalışmalarda prevalans oranları arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Bunun ilk nedeni çalışılan topluluğun özellikleridir. Sadece belli bir topluluğu kapsayan çalışmalarda prevalans %2.7-7.7 arasında tespit edilmiştir. Ayakta tedavi edilen Parkinson hastalarında ise bu oran %4-90 arasında saptanmıştır. İkinci neden ise tanı metotlarındaki farklılıktır. Parkinsonda depresyonu değerlendirmekte kullanılan farklı değerlendirme metotları, prevalansın değişmesine sebep olmaktadır (15). Sonuç olarak Parkinsonda depresyon prevalansı %4-70 arasında geniş bir dağılım göstermektedir (12).

Parkinson hastalarının genel görünümü (bradikinezi ve hipomimi) bazen ciddi melankolik depresyonla karışabilir. Bazı demansiyel bulgular (apati, dikkat, konsantrasyon ve hafıza sorunları) komorbid depresyon olarak yanlış değerlendirmelere sebep olabilmektedir. Enerji azlığı, apati, insomnia veya hipersomnia ve kilo kaybı gibi deprese olmayan Parkinson hastalarında görülen bulgular, Parkinsonda depresyon tanısını zorlaştırmaktadır. Ayrıca Parkinsonda depresyonun sıklıkla apati ile birlikte bulunduğu, apatinin bulunmadığı bir depresyonun farklı patofizyolojik bir süreç olduğu tartışılmaktadır. Apati ve anhedoninin ventral mesensefalondan dopamin

nöronları alan ve ödül mekanizmasından sorumlu tutulan limbik sistem ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (16).

Psikotik bulgularla seyreden depresyonda görülen delüzyon ve halüsinasyonların, kullanılan dopaminerjik ve antikolinerjik ilaçların yan etkilerine bağlı oluşan delüzyon, halüsinasyonlardan ayırt edilmesinde güçlükler olabilir. Genelde depresyonla birlikte görülme ihtimali olan psikotik bulguların başında işitme halüsinasyonları gelmektedir ve hastalığın başında daha sık görülmektedir. Dopaminerjik ilaçların yan etkisine bağlı gelişen halüsinasyonlar ise görme ve taktil nitelikte olup Parkinsonun ileri evrelerinde daha sıktır. Anksiyete, panik ve disfori ile giden “Off” dönemleri, depresyonu taklit edebilir. İyi bir sorgulama ile bu dönemin, ilacın antiParkinsoniyen etkisinin azaldığı dönemle ilişkili olduğu görülebilir (17).

Birçok çalışmada Parkinsonda depresyonun farklı ve spesifik semptomatolojisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Ancak Parkinsonda depresyona özgü bir semptomatoloji saptanamamıştır. Buna rağmen bazı çalışmalarda anksiyete, disfori ve iritabilitenin daha sık; suçluluk ve intihar düşüncelerinin ise daha az görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır (18). Parkinsonlu olguların depresyon tanısında; düşük benlik saygısı, keyifsizlik, ilgisizlik ve isteksizlik semptomlarının ön planda olduğu; erken uyanma, iştah azlığı gibi vejetatif semptomların ise daha az oranda belirleyici faktörler olduğu sonucuna ulaşılmıştır (19).

Cummings ve arkadaşları bu olgularda yüksek anksiyete, davranışa yönelmeyen intihar düşünceleri ve klasik depresif tablolara göre daha az oranda suçluluk düşüncelerinin görüldüğünü rapor etmişlerdir (20). Bir başka çalışmada Parkinsonda depresif hastalarda anksiyete, uyku bozuklukları, anhedoni daha yüksek; suçluluk, değersizlik ve intihar daha az oranda saptanmıştır (24). Parkinson hastalarında intihar düşünceleri dile getirilmesine rağmen eylemin olmadığı bildirilmiştir (25). Henderson ve arkadaşları deprese Parkinson hastalarında anksiyete ve panik bozukluğunu %38, kontrol grubunda ise %8 olarak tespit etmiştir (21). Taylor ve arkadaşları depresyonu, Parkinson bulgularının kötüleştiği “emosyonel üzüntü” dönemi olarak tanımlamıştır (22). Brown ve arkadaşları ise

depresyonu; apati, isteksizlik, psikomotor retardasyon ve motor kötüleşme ile birlikte azalmış duygudurumla karakterize “azalmış hareketsizlik dönemi” olarak tanımlamıştır (23).

2.4. Parkinson Hastalarında Gelişen Depresyonda Olası Risk Faktörleri

Parkinsonda motor bulgularla depresyon arasındaki ilişkiye bakıldığında; birçok çalışmada motor bulgularla, duygudurum bozuklukları arasında ilişki saptanmamıştır (3). Gren ve arkadaşları glabus pallidusdaki lezyonların affektif semptomları etkilemeden motor fonksiyonları kötüleştirdiği, Bejjani ve arkadaşları ise subtalamik nükleusdaki lezyonların da motor fonksiyonları etkilemeden depresif semptomları kötüleştirdiği sonucuna ulaşılmışlardır (15). Brown ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, rijidite ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (36). Huber ve arkadaşları ise Parkinsonda depresyon hastalarında daha sık oranda bradikinezi bildirilmiştir (37). Ayrıca başka bir çalışmada postural duruş ve denge bozukluklarıyla depresyon arasında pozitif bir ilişki rapor edilmiştir (38). Genel olarak motor anormallikler duygudurum bozuklukları ile büyük oranda korelasyon göstermemekle birlikte, postural duruş ve denge değişiklikleri görülen hastalarda daha sık depresif semptomların görülebileceği belirtilmiştir. Parkinson bulguları arasında tremor; akinezi, rijidite ve yürüyüş bozukluklarına oranla dopamin agonistlerine daha az cevap vermektedir. Ayrıca depresyon dopamine daha iyi cevap verenlerde daha sık olarak tespit edilmiştir. Jankovic ve arkadaşları depresyonun, tremorun ön planda olduğu Parkinson subgrubundan ziyade, postural ve denge bozukluğunun ön planda olduğu grupta daha sık görüldüğü sonucuna ulaşmıştır (38).

Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada Parkinsonun tremor dominant grubundan ziyade akinetik-rijidite grubunda depresyonun daha sık görüldüğüne dikkat çekilmiştir (15).

Genel popülasyondaki risk faktörleri arasında görülen kadın cinsiyet, ileri yaş ve depresyon öyküsü, Parkinsonlu hastalarda gelişen depresyon için de geçerlidir. İleri yaş ve bireyin daha önceden depresyon geçirmesiyle ailesinde depresyon öyküsünün varlığı en önemli risk faktörü olarak

tanımlanmaktadır. Cinsiyetle ilgili farklı görüşler olmakla birlikte kadın cinsiyetin de Parkinsonlu hastalarda depresyon geliştirmeyle ilgili olabileceği belirtilmektedir (27,39,40).

Parkinson hastalığına bağlı diğer risk faktörleri; hastalığın erken başlangıcı, ağır fiziki yetersizlik, on-off periyotlarının sık görölmesi, beyinin sol tarafının etkilenmesi ile sağ taraf motor tutulumunun olması, yüksek doz levadopa kullanımı, aile öyküsünde Parkinson hastalığı öyküsünün bulunması şeklinde sayılabilir (25). Birçok alışmada Parkinsonda depresyonla, hastanın yaşı ve hastalığın başladığı andaki hastanın yaşı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Santamaria ve arkadaşları Parkinsonda depresyonun, hastalığın erken dönemlerinde ve daha erken yaşlarda başladığı sonucuna ulaşmıştır (2). Tandberg ve arkadaşları ise daha ileri yaştaki hastalarda depresyon görölme sıklığının daha fazla görölüğünü rapor etmiştir (42).

Parkinsonda depresyonla hastalığın başlangıç zamanı arasındaki ilişkiye bakıldığında; Cole ve arkadaşları erken başlangıçlı Parkinson hastalarında (<65 yaş) depresyonun daha sık görölüğü (43), bir başka çalışma da Parkinson hastalığının 55 yaşından önce başlamasının depresyonunda daha şiddetli seyretmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (44). Ayrıca bazı alışmacılar, Parkinson tanısı konulmadan önceki üç yıl içinde depresyon oranlarının arttığına dikkat çekmişlerdir (45). Konuyla ilgili olarak Shiba ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu süreyi beş yıl olarak tanımlamışlardır (46).

Parkinsonda depresyonla hastalığın süresi arasındaki ilişkiye bakıldığında; birçok çalışmada anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (2).

Parkinsonda yetersizliğin şiddeti ile depresyon arasındaki ilişkiye bakıldığında; Starkstein ve arkadaşları anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (47). Parkinsonda hastalığın ciddiyeti ve engellilik oranını gösteren en önemli değerlendirme skalası Hoern-Yahr skalasıdır. Bu skalaya göre birinci derecede unilateral tutulumun bulunduğu, ikinci derecede denge kusuru olmaksızın bilateral tutulumun görölüğü, üçüncü derecede hastanın tek başına yaşayabilmekte ancak denge postur kusurlarının mevcut olduğu,

dördüncü derecede ciddi etkilenme olduğu ancak hastaların yürüyebilmekte ve tek başına durabilmekte olduğu, beşinci derecede yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlı olduğu kabul edilmiştir (48). Ayrıca Parkinsonda, diğer yetersizlik ve engellilik oluşan hastalıklara ve paraplejiklere oranla daha fazla depresyon görülmektedir (2). Bazı çalışmalarda ise Hoern Yahr skalası ile depresyon arasında ilişki saptanmamıştır (3). Huber ve arkadaşları ise Parkinsonda depresyon hastalarında depresif olmayanlara oranla daha fazla engellilik oranları tespit etmiştir (37). Starkstein ve arkadaşları birinci ve dördüncü derece hastalarda depresyon oranlarının daha fazla olduğu sonucuna ulaşmıştır (41). Brown ve arkadaşları ise depresyon ile Parkinson hastalığının derecesi arasında Hoern Yahr skalasının bir, üç ve dördüncü dereceleri ile depresyon arasında trifazik bir ilişki saptamıştır (49). 14 aylık bir izlem çalışmasında da depresyon ile engellilik arasındaki ilişki araştırılmış, hastalığın seyrinin daha hızlı ilerlediği hastalarda depresyona yatkınlığın daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (50). Sonuç olarak engellilik ile depresyon arasında kısıtlı bir ilişki söz konusudur ve engelliliğin depresyonun primer belirleyicisi olduğu sonucu kabul görmemiştir.

Parkinsonda depresyon ile lateralizasyon ilişkisine bakıldığında; bazı çalışmalarda sağ taraf motor başlangıçlı (beynin sol taraf tutulumu) Parkinson hastalarında depresyonun daha sık görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır. Beynin sol tarafını etkileyen strok hastalarında depresyon görülme sıklığının fazla olduğu sonucu da bu durumu desteklemektedir (51). Starkstein ve arkadaşları sol hemisfer tutulumunun sağ hemisfer tutulumuna göre daha sık depresyon riski taşıdığı sonucuna ulaşmıştır (28). Direnfeld ve arkadaşları da aynı şekilde sağ hemisfer Parkinsonizmi bulunan (daha fazla sol taraf beyin tutulumu) hastalarda Beck Depresyon Ölçeği skorlarının daha yüksek bulunduğu yönünde sonuç elde etmiştir (74). Barber ve arkadaşları ise lateralizasyon ile depresyon arasında herhangi bir ilişki saptamamıştır (52).

Parkinsonda depresyon ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiye bakıldığında; Mayeux ve arkadaşları kognitif yıkımın Parkinsonun motor fonksiyonlar dışında önemli bir komplikasyon olduğu ve depresyonla daha da

kötüleşebileceği sonucuna ulaşmışlardır. Hughes ve arkadaşları erken dönemde görülen depresif semptomların daha hızlı kognitif yıkıma sebep olabileceği ve demans gelişim riskini arttırabileceğini, kognitif yıkımın da tek başına depresyon gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (1). Parkinsondaki bozulmuş kognitif fonksiyonlar depresyon oluşumunu etkileyebilmektedir. Bir çalışmada da kognitif yıkımın, hastalığın süresi ve motor semptomların ciddiyeti ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (53). Kognitif yıkımın, Parkinsonda her iki hemisferin etkilenmesi sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Verbal fonksiyonlar daha çok sol hemisferin etkilenmesi sonucu, visuospatial fonksiyonların ise sağ hemisfer etkilenmesi ile ortaya çıktığı görüşü ağırlık kazanmıştır (54). Starkstein ve arkadaşları da depresyonu olan Parkinson hastalarında, depresyonu olmayanlara göre daha sık kognitif bozulma tespit etmiştir. Özellikle daha fazla perseverasyon, uyarı takip etmede zorluk, verbal akıcılıkta azalma, ters sayma testinde düşük performans ön plana çıkmıştır (41). Birçok araştırmacı Parkinson ve depresyonda, deprese olmayanlara oranla daha fazla oranda nöropsikolojik yıkım tespit etmiştir. Mayeux ve arkadaşları Parkinsonda depresyon ile mental durum arasında anlamlı bir ilişki tespit etmiştir (8) Taylor ve arkadaşları ise depresif Parkinson hastalarının frontal lob fonksiyonu gösteren yürütücü fonksiyonlarında daha başarısız olduğu sonucuna varmıştır (55).

Parkinsonda depresyon ve “on-off” fenomeni arasındaki ilişkiye bakıldığında; Racette ve arkadaşları “on-off” periyodu görülme sıklığının depresyon görülme sıklığı ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmıştır. Ancak tam tersine Richard ve arkadaşları Parkinsonda görülen motor değişikliklerin duygudurum değişiklikleri ile ilişkili olmadığı sonucuna ulaşmıştır (1). “On-off” fenomeni, kronik levadopa tedavisine bağlı gelişen motor dalgalanmayı göstermektedir. Doz alımı sonrasında gelişen diskinezik veya akinezik durumlar klinik bulgularıdır. Çalışmalar akinetik fazda daha sık depresyon görüldüğüne işaret etmektedir (23). Nissenbaum ve arkadaşları 136 Parkinson hastası ile yaptığı çalışmada %23’ünün “on-off” periyotlarında duygudurum değişiklikleri yaşadığı, bunların %68.7’sinin “off” döneminde daha

fazla depresyon profili çizdiğini tespit etmiştir (56). Sonuçta çalışmalar Parkinson hastalığında “on-off” periyotlarının sık geliştiği ve depresyonun özellikle bu periyodun “off” döneminde daha fazla görüldüğünü desteklemektedir. Dopamine bağlı gelişen bu motor dalgalanmalar, duygudurum bozukluklarında da dopaminin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

2.5. Parkinson Hastalarında Gelişen Depresyonda Tedavi Seçenekleri

Parkinsonda depresyon tedavisinde ilk adım, yaşam stresörlerini tanımlayıp, bu stresörlerle baş etme yöntemleri geliştirmektedir. Aynı zamanda hastaların yaşadığı motor alandaki zorlukların en aza indirilmesi için terapist eşliğinde günlük egzersiz programları yararlı yaklaşımlardır. Sonrasında hastanın antiParkinson tedavisinin yeterli olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bazen tek başına D2, D3 reseptör agonisti olan pramipeksol, Parkinson ve depresyon tedavisinde etkili olmaktadır (1). Parkinson hastalarında gelişen depresyonda tedavi seçenekleri; psikoterapi, farmakoteröpatik yaklaşımlar (dopamin agonistleri, antidepresanlar) ve EKT'dir (57). Ayrıca depresyonu taklit eden nedenler (tiroid fonksiyon bozukluğu, testosteron azlığı ve anemi) dışlanmalıdır. Yeterli uyku, beslenme tüm hastalar için önemli faktörlerdir.

1997 yılında Parkinson çalışma grubu 71 araştırmacının katılımı ile yaptığı çalışmada; Parkinson hastalarının %26'sının depresyon tedavisi aldığı, hastalarının %51'nin serotonin geri alım inhibitörü, %41'inin trisiklik antidepresan ve %8'inin diğer seçenekleri kullandığı sonucuna ulaşılmıştır (10).

Deprese Parkinson hastalarında trisiklik antidepresanlarla yapılan çalışmalarda; Anderson ve arkadaşlarının 22 depresif Parkinson hastası ile yaptığı çalışmada nortriptilinin plasebodan etkili olduğu ancak Parkinsonun motor skorlarında bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır (1). İmipramin ve desipraminde de antidepresan etkinlik sağlanmıştır (58). Trisiklik antidepresanlar ile en sık görülen yan etkiler antimuskarinik aktiviteye bağlı ağız kuruluğu, uyuşukluk, kabızlık ve üriner retansiyon, kognitif kötüleşme ve taşikardidir. Ayrıca histamin reseptör blokajı ile sedasyon ve kilo alımı;

adrenerjik reseptör blokajı ile ortostatik hipotansiyon görüldüğü belirtilmiştir (59). Özellikle amitriptilin alan hastalarda kardiyak aritmi görülebileceğine vurgu yapılarak ortostatik hipotansiyonu arttırabileceği belirtilmiştir (60). Yapılan bir çalışmada amitriptilin kullanan örneklem grubunun %45'inde yan etkiler saptanmıştır. Bunların 10'nunda konfüzyon ve görme halüsinasyonu, 1'inde somnolans, diğerinde de ağız kuruluğu görülmüştür (58). Bu sebeple de trisiklik antidepresan kullanımında doz düşük dozlarda başlanıp, titrasyon yavaş yavaş yapılmalıdır. Hastalarda kardiyak aritmi öyküsü mevcutsa trisiklik antidepresan kullanımından kaçınılması önerilmiştir (61). Bazı çalışmalarda da trisiklik antidepresanların ajitasyonun ön planda olduğu hastalarda görülen tremor ve disfori tedavisinde, anksiyete ve uyku bozukluğu ile giden depresyonda etkili olabildiği gösterilmiştir (24). İntihar düşüncesi olanlarda trisiklik antidepresanların kullanımında toksik doz sebebiyle dikkatli olunmalıdır (35).

Deprese Parkinson hastalarında serotonin geri alım inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda; Ceravolo ve arkadaşları paroksetinle motor kötüleşme olmadan depresif semptomların iyileştiğini (62), Zesiewich ve arkadaşları sertralinele, Montastruc ve arkadaşları fluvoksaminle, Rampello ve arkadaşları ise citalopramla etkin tedavi sonuçları aldıklarını rapor etmişlerdir (1). Trisikliklerin aksine yüksek dozlarda dahi daha az antimuskorinik yan etki, sedasyon ve kardiyotoksite riski serotonin geri alım inhibitörlerinin avantajlarıdır. Ancak gastrointestinal yakınmalar, kilo kaybı ile birlikte anoreksia ve hipersensivite reaksiyonlarının görülebilmesi dezavantajlarından (60). Serotonin geri alım inhibitörlerinin görülen en önemli yan etkileri kilo alımı ve cinsel disfonksiyondur. Aynı zamanda ajite depresyonu olan hastaların semptomlarını kötüleştirebilir (63). Sadece birkaç sınırlı vakada akatizi, Parkinsonizm, distoni ve tardif diskinezi bildirilmiştir (64). Jimenez ve arkadaşları serotonin geri alım inhibitörlerinin ekstrapiramidal semptomları kötüleştirebileceği yönünde verilerden söz etmişlerdir. Serotonin geri alım inhibitörlerinin bu yan etkisinin Raphe nükleusu üzerinde inhibisyonu kaldırıp serotonin salgılanmasını arttırıp nigrostriatal yolaktan dopamin salınımını azaltarak yapmakta olduğu

sonucuna ulaşmışlardır (62). Bir başka çalışmada serotonin geri alım inhibitörleri kullanan hekimlerin %37' sinin, en az bir hasta da motor kötüleşme gözlemediği rapor edilmiştir (11). Goly ve arkadaşları da kullanılan farklı serotonin geri alım inhibitörleri arasında ekstrapiramidal semptomların görülme sıklığının değişmediğini ortaya koymuştur (30). Delagnello ve arkadaşları da dört farklı serotonin geri alım inhibitörleri (citalopram, fluoksetin, fluvoksamin, ve sertralin) ile yaptığı 6 ay süren çalışmada, hastaların UPDRS motor skalalarında anlamlı değişiklik saptamadıklarını bunun yanı sıra Beck depresyon skalasında anlamlı düşüşler gözlediklerini belirtmişlerdir (65).

Deprese Parkinson hastalarında yeni nesil diğer antidepresanlar ile yapılan çalışmalarda; Goetz ve arkadaşları 12 depresif Parkinson hastasında bupropion (düşük dopamin ve noradrenerjik geri alım inhibitörü) kullanmış ve 5'inde depresif bulguların azaldığını gözlemlemişlerdir (1). Bupropionun nöbet riskini arttırması dezavantajı, kardiyak ve cinsel yan etkisinin görülmemesi avantajlarındanır.

Venlafaksin norepinefrin ve serotonin geri alınımı inhibe eden karışık etkili bir antidepresandır. Hipertansiyon %3 oranında görülmekte olup hipotansif Parkinson hastalarında yarar sağlayabileceğine vurgu yapılmıştır (63). Buspiron, mirtazapin ve trazadon kullanılan diğer seçeneklerdir. Amoxepin ciddi anlamda dopamin blokajı yaparak, aynı şekilde lityum da Parkinsonun motor bulgularını kötüleştirebilir (66).

Deprese Parkinson hastalarında dopamin agonistleri ile yapılan çalışmalarda; Maricle ve arkadaşları dopamin agonistlerinin (levadopa ve amantadin) zayıf etkili antidepresan olduğu, deliryum, ajitasyon ve halüsinasyonlar gibi diğer psikiyatrik semptomlara sebep olabileceği sonucuna ulaşmıştır. Tersine Corrigan ve arkadaşları D2 reseptör agonisti olan pramipeksol'ün depresif bozuklukta etkili olduğunu saptamıştır (1). Yine Corrigan ve arkadaşlarının fluoksetin (20 mg/gün) ve pramipeksola (0.375, 1.0 veya 5 mg/gün) ile 8 haftalık çift kör randomize çalışmasında pramipeksola'nın etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Yüksek dozlarda tedavi etkinliği artmaktadır ancak yan etkiler belirginleşmektedir. Antikolinergik

ajanlardan özellikle triheksifenidil'in çok az öforik etkili ancak antidepresan olarak etkisiz olduğu saptanmıştır. Amantidin'in ve Levadopa'nın da çok az antidepresan etkinliği bulunmaktadır (67).

Yukarıda başlıkları bulunan konularla ilgili araştırma bilgilerini kısaca özetlersek; Parkinson patofizyolojisinde birçok etkenin rol oynadığı, halen tam olarak bir uzlaşma sağlanamadığı, depresyon prevalansında ve klinik görünümünde farklı sonuçlara ulaşıldığı anlaşılmaktadır. Ayrıca Parkinsonun kliniğine özgü birtakım risk faktörlerinin bulunduğu, bu faktörlerin depresyon oluşumunda etkili olduğu günümüzde halen tartışılan bir konudur. Aynı zamanda Parkinsonda görülen depresyonda tedavi seçeneklerinin çok çeşitli olduğu, etkinlik açısından anlamlı farklılıklar bulunmadığı ancak hem ilaca özgü yan etki profillerinin hem de Parkinsoniyan bulgulara etkisinin olup olmadığı konularının, tedavi seçiminde önemli rol oynadığı anlaşılmaktadır. Ancak bu konuda da belli bir uzlaşma sağlanamadığı görülmektedir.

Bu çalışmada Parkinson hastalarında ortaya çıkan depresyonun daha kolay bir şekilde tanınmasını sağlamak amacıyla depresif semptomların klinik görünümü, farklı reseptör mekanizmaları üzerinden etki gösteren antidepresan tedavilerin etkinliği, Parkinsona özgü motor bulgulara ve kognitif fonksiyonlara etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada iki temel hipotez sınanmıştır.

1. Parkinson hastalarında gelişen depresyonda, diğer tıbbi durumlara bağlı olmayan depresyona oranla anksiyete ve somatik bulgular daha sıktır.

2. Parkinson hastalarında gelişen depresyon tablolarında sertralin ile venlafaksin karşılaştırıldığında; etkinlik açısından her iki seçenek arasında fark yokken, başta Parkinsona özgü motor bulgular olmak üzere yan etkiler açısından farklılıklar söz konusudur.

III.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denekler

Örneklem grubu; Nisan 2006 – Şubat 2008 tarihleri arasında Nöroloji ve Psikiyatri A.D. poliklinikleri tarafından ayaktan izlenen Parkinson olgularından oluşturulmuştur. Olgular çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır.

Toplam 101 Parkinson hastası ile görüşülmüştür. 35 olgu depresif bozukluk kriterlerini karşılayarak çalışmaya alınmıştır. 35 olgunun 3'ü çalışmayı tamamlayamamıştır. Çalışma dışı bırakılan 3 olgudan birinci olgu femur kırığı, ikinci olgu genel durum kötüleşmesi, üçüncü olgu da aktif psikotik bulguların varlığının ortaya çıkması sonrası mental durumunda kötüleşme nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma 32 depresif Parkinson hastası ile tamamlanmıştır.

Olguların çalışmaya kabul edilme ölçütleri;

1. Klinik görüşme ve izlem süreci sonrasında Parkinson tanısı konan hastalarla yapılan görüşme sonucu SCID-I ile (DSM IV kriterine göre) depresif bozukluk tanısı almak.
2. 40-85 yaşları arasında olmak.
3. Entelektüel kapasitesi testleri almasına yetecek düzeyde olmak.
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmek.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

1. Öyküde ilaç reaksiyonu geçirmiş olanlar.
2. Parkinson dışı bilinen başka bir nörolojik hastalık ya da başka tıbbi ve ruhsal bozukluğu olanlar.
3. İzlem sürecine iki kez üst üste katılmamış olanlar.
4. Çalışma sırasında testleri almasını etkileyecek biçimde fiziki ve mental durumunda kötüleşme gözlenenler.
5. Takip sürecinde alınan tedbirlere rağmen tedavi protokolünü sürdüremeyenler.

3.2. Bilgi Toplama Araçları ve Uygulama

Çalışmada aşağıda belirtilen ölçekler kullanılmıştır. Araştırmacı, çalışma öncesi uygulayacağı ölçeklerle ilgili eğitim almıştır.

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (SCID-I): First ve arkadaşları tarafından, DSM-IV Eksen I tanılarının konması için geliştirilen yapılandırılmış klinik görüşme formudur. Geçerlilik ve güvenilirliği Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmış olan Türkçe çevirisi kullanılmıştır. (68)

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): Williams ve arkadaşları tarafından 1978 yılında geliştirilmiştir. Semptom şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçektir. Geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (69).

Standardize Mini Mental Test (SMMT): Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir. Bilişsel yetilerin en kısa ve güvenilir biçimde değerlendirilmesi amacıyla kullanılan bir testtir. Geçerlilik ve güvenilirliği Güngen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (70).

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (UKU): Lingjaerde ve arkadaşları tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir. Psikotrop ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yan etkileri nedensel ilişki kurarak değerlendirmektedir (71).

Yapılandırılmış Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (UPDRS): Fahn ve arkadaşları tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir. Bu ölçekle Parkinson hastalarında üç klinik alanda değerlendirme yapılabilmektedir. Ölçeğin birinci bölümü mental durum, ikinci bölümü günlük yaşam aktivitesi, üçüncü bölümü ise motor muayene ve komplikasyonlarla ilgili değerlendirmelerin yapılmasına olanak sağlamaktadır (72).

Hoehn-Yahr Skalası: Hoehn ve Yahr tarafından 1967 yılında Parkinson hastalığının genel olarak şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilen bir skaladır. Bu skalaya göre hastalık 5 evreye ayrılmaktadır.

Evre-I; tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postdural dengesizlik.

Evre-II; iki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını

sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına posdural anormallikler. Evre-III; evre-II'deki bulgulara ilaveten hasta da denge bozuklukları vardır, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.

Evre-IV; hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar.

Evre-V; hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağlı durumdadır (73).

Olgularla iki görüşme yapılmış olup, ilk görüşmede depresif bozukluk tanısı koyma işlemi DSM-IV Eksen I tanısı için SCID-I ile gerçekleştirilmiş ve konulan tanının ayrı bir doktor tarafından onayı alınmıştır. Sonrasında sosyodemografik veri toplama formu, HAM-D, SMMT, UKU ve UPDRS ölçekleri uygulanmıştır. Rasgele olarak olgulara sertralin, venlafaksin tedavileri seçeneklerinden birisi başlanmıştır. Tedaviye başlamadan önce hastalık, tedavi süreci, tedavide kullanılan ilaç seçenekleri hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Sertralin birinci hafta 25 mg/gün, sonrasında 50 mg/güne; venlafaksin birinci hafta 37.5 mg/gün, sonrasında 75 mg/güne çıkarılmıştır. Görüşmeler üçüncü, altıncı ve dokuzuncu haftalarda HAM-D, SMMT, UKU ve UPDRS ölçekleri uygulanarak tekrarlanmıştır. HAM-D skorlarında %50 oranında azalma remisyona giriş ölçütü olarak kabul edilmiştir.

Veri toplama sürecinden sonra tüm hastalarda depresyonun klinik görünümü ve Parkinson hastalığı ile ilişkili risk faktörleri değerlendirmeye alınmıştır. Ayrılmış tedavi grupları arasında antidepresan etkinlik, yan etki profilleri, kognitif fonksiyonlara ve Parkinson motor bulgulara olan etkileri HAM-D, SMMT, UKU ve UPDRS skorlarında elde edilen sonuçlara göre karşılaştırılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için frekans dağılımları (sayı, yüzde), sürekli değişkenler için aritmetik ortalama \pm standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Kategorik veriler arası değerlendirmeler Ki-Kare testi ile analiz edilmiştir. Grup içi değerlendirmelerde Kolmogorov-Smirnov testi ile normallik analizleri yapıldıktan sonra, normal dağılıma uymadığı tespit edilen verilerin tekrarlı ölçümleri Friedman testi ile analiz edilmiştir. Çoklu bağımlı grupların ikili değerlendirmeleri Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Bağımsız gruplar arası değerlendirmeler T-testi ile yapılmıştır. Yanılma düzeyi olarak $\alpha=0.05$ seçilmiş ve bu değere eşit ya da küçük p değerleri için “istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu” yorumu yapılmıştır.

IV.BULGULAR

Nisan 2006 – Şubat 2008 tarihleri arasında Nöroloji ve Psikiyatri A.D. poliklinikleri tarafından ayaktan izlenen 101 Parkinson hastasının 35'inde (% 34.6) depresif bozukluk saptanmış olup, 32 depresif Parkinson olgusuyla çalışma tamamlanmıştır.

Rasgele yöntemle seçilen olguların 16'sına (%50) sertralin, 16'sına (%50) venlafaksin verilmiştir.

Tablo-I'de çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri verilmiştir.

Tablo-I: Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik özellikler		Örneklem	
		(n= 32)	(%)
Cinsiyet	Kadın	20	62.5
	Erkek	12	37.5
Yaş	Aralığı	52–82	
	Ortalaması	69.16	
Eğitim düzeyi	Yok	12	37.5
	İlkokul	7	21.8
	Ortaokul	7	21.8
	Lise	4	12.5
	Üniversite	2	6.25
Medeni durum	Evli	18	56.25
	Bekâr	2	6.25
	Ayrılmış/ Dul	12	37.5

Tablo-I incelendiğinde olguların %62.5'inin kadın cinsiyet olduğu, yaş aralığı 52-82 arasında olup yaş ortalamasının 69 olarak bulunduğu, %37.5'inin okula gitmediği, %56.2'lik bölümünün evli olduğu görülmektedir. Sertralin ve venlafaksin alan olguların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; sertralin grubunun 54-82, venlafaksin grubunun 52-79 yaş aralığı arasında bulunduğu, sertralin grubunun %68.8'inin, venlafaksin grubunun %56.3'ünün kadın cinsiyet olduğu, her iki grup için okula gitmeme

oranının %37.5 saptandığı ve sertralin grubunun %68.8'inin, venlafaksin grubunun %43.8'inin evli olduğu bilgisi elde edilmiştir. Bu bulgular dikkate alındığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo-II'de çalışma grubunun Parkinsona özgü klinik özellikleri verilmiştir.

Tablo-II: Çalışma grubunun Parkinsona özgü klinik özellikleri

Parkinsona özgü klinik özellikler		Örneklem	
		(n= 32)	(%)
Başlangıç yaşı	45-55 yaş	6	18.75
	55 yaş üzeri	26	81.25
Süresi	1-5 yıl	12	37.5
	5-10 yıl	20	62.5
Şiddeti* (Hoern-Yarh)	1. derece	10	31.25
	2. derece	15	46.8
	3. derece	5	15.62
	4. derece	2	6.25
Başlangıç tarafı	Sağ	8	25
	Sol	8	25
	Çift	16	50
Başlangıç bulgusu	Tremor	12	37.5
	Rijidite-Bradikinezi	20	62.5
On-off varlığı	Var	4	12.5
	Yok	28	87.5
Psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	20	62.5
	Yok	12	37.5
Ailede Parkinson öyküsü	Var	2	6.25
	Yok	30	93.75

* 5. dereceyi karşılayan olgu bulunmamaktadır.

Tablo-II incelendiğinde olguların %81.2'sinin 55 yaş üzerinde olduğu, %62.5'inin 5 yıldan daha uzun süre Parkinsonu bulunduğu, %77'lik kısmının Hoern-Yarh skalasına göre 1 ve 2. derecede yer aldığı, olguların yarısında hastalığın çift taraflı başladığı, %62.5'lik kısmında rijidite-bradikinezinin başlangıç bulgusu olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca %87.5'inde on-off

bulgusuna rastlanmadığı, %93.7'sinde ailede Parkinson öyküsünün bulunmadığı tam tersine %62.5'inde psikiyatrik hastalık öyküsünün (%60'ına depresyon, %20'ine anksiyete, %20'sine insomnia tanısı nedeniyle tedavi uygulanmış) var olduğu anlaşılmaktadır. Sertralin ve venlafaksin alan olguların Parkinsona özgü klinik özellikleri incelendiğinde; her iki grupta 55 yaşından sonra Parkinson başlama oranının %87.5 olduğu, her iki grupta Parkinsonun 5 yıldan fazla süredir görülme oranının %62.5 olduğu, Hoern-Yarh skalasına göre Parkinson şiddetinin 1 ve 2. derecede bulunma oranın sertralin grubu için %68.8, venlafaksin grubu için %87.6 olduğu, çift taraflı başlangıç oranın sertralin grubu için %56.3, venlafaksin grubu için %43.8 olduğu, her iki grupta bradikinezi-rijiditenin başlangıç bulgusu olarak görülme oranının %62.5 olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca on-off görülme oranının sertralin grubu için %18.7, venlafaksin grubu için %6.2 olduğu, öyküde psikiyatrik hastalık görülme oranın sertralin grubu için %68.8, venlafaksin grubu için %56.3 olduğu tam tersine ailede Parkinson hastalığı görülme oranının venlafaksin grubu için %12.5 olduğu, sertralin grubunda olguların ailelerinin hiçbirinde öyküde Parkinsona rastlanmadığı anlaşılmaktadır. Bu bulgular dikkate alındığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo-III: Tedavi öncesi HAM-D ölçeği alt skalasına göre olguların klinik görünümü

Parkinson tanılı hastalarda depresyonun klinik görünümü (HAM-D)	Ortalama Puan	Yüzde (%)
Depresif ruh hali	2,47	11,46
Çalışma ve aktiviteler	2,22	10,31
Hipokondriyak özellikler	1,88	8,72
Psişik anksiyete	1,84	8,57
Somatik anksiyete	1,59	7,41
Retardasyon	1,50	6,97
Somatik semptomlar (genel)	1,31	6,10
Gece yarısı uyanmak	1,19	5,52
Genital semptomlar	1,09	5,08
Suçluluk duyguları	1,09	5,08
Uykuya dalamamak	0,97	4,50
Sabah erken uyanmak	0,97	4,50
İntihar düşünceleri	0,78	3,63
Depresyonu kabullenme	0,75	3,48
Ajitasyon	0,72	3,34
Somatik semptomlar (GİS)	0,72	3,34
Zayıflama	0,44	2,03

Tedavi öncesi çalışma grubu olgularının HAM-D ortalama puanı 21.1'dir. Tablo-III'de tedavi öncesi HAM-D ölçeği alt skalasına göre olguların klinik görünümü verilmiştir.

Tablo-III incelendiğinde en yüksek oranda saptanan bulgular depresif ruh hali (%11.4) ve işlevsellikte azalmadır (%10.3). Bunları psikik anksiyete, hipokondriyak özellikler ve somatik anksiyete bulguları izlemektedir. En az görülen bulgular ise suçluluk duyguları, intihar düşünceleri, ajitasyon, gastrointestinal somatik bulgular ve zayıflamadır.

Tablo-IV'de çalışma grubunun tedavi öncesi HAM-D, SMMT ve UPDRS skor ortalamaları verilmiştir.

Tablo-IV: Çalışma grubunun tedavi öncesi HAM-D, SMMT ve UPDRS puan ortalamaları

Ortalama puanlar	HAM-D	SMMT	UPDRS
	21.15	21.12	37.81

Tablo-V'de Sertralin ve Venlafaksin gruplarının tedavi sürecindeki HAM-D skorlarındaki değişim verilmiştir.

Tablo-V: Sertralin ve Venlafaksin gruplarının HAM-D skorlarındaki değişimi

HAM-D skorları	Sertralin	Venlafaksin
Başlangıç	23.69	18.62*
3. hafta	18.81	15.53*
6. hafta	13.56	12.56*
9. hafta	10.00	9.75*

* Friedman testi, $p < 0.05$
**Wilcoxon T testi

Tablo-V incelendiğinde sertralin ve venlafaksin grubunun başlangıç ve dokuzuncu haftalar arasında HAM-D skorlarındaki değişikliğin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu anlamlılık üçüncü haftadan itibaren başlayıp, dokuzuncu haftada da devam etti.

Tablo-VI'da Sertralin ve Venlafaksin tedavileri ile meydana gelen HAM-D skorlarındaki değişimin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo-VI Sertralin ve Venlafaksin ile meydana gelen HAM-D skorlarındaki değişimin karşılaştırılması

Grup	HAM-D puanlarındaki ortalama değişim yüzdesi	Standart Sapma
Sertralin	57.34*	6.68
Venlafaksin	48.50*	12.66
*T-test	t= 2.469, p<0.05	

Tablo-VI incelendiğinde tedavi sonrası HAM-D skorlarında sertralinle elde edilen değişiklik %57.3 iken, venlafaksinde bu oran %48.5 olarak saptandı. Her iki grup arasındaki bu değişim istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi. Duruma oransal açıdan bakıldığında; sertralin (%57.3), venlafaksine (%48.5) oranla daha etkili gibi gözükmektedir.

Tablo-VII'de Sertralin ve Venlafaksin gruplarının HAM-D skorlarına göre %50'den fazla düşüş kaydedilen ve olumlu tedavi yanıtı olarak tanımlanan olguların dağılımı verilmiştir.

Tablo-VII: Sertralin ve Venlafaksin gruplarının HAM-D skorlarına göre %50'den fazla düşüş kaydedilen ve olumlu tedavi yanıtı olarak tanımlanan olguların dağılımı

Tedavi cevabı	Sertralin		Venlafaksin	
	(n=16)	(%)	(n=16)	(%)
Var	14	87.5	12	75
Yok	2	12.5	4	25
*Ki-Kare testi	$\chi^2=0.821, p> 0.05$			

Tablo-VII incelendiğinde dokuzuncu hafta sonunda sertralin kullanan olgularda elde edilen tedavi cevabı %87 iken, bu oran venlafaksin kullanan olgularda %75 olarak saptandı.

Tablo-VIII'de tedavi süresince Sertralin'in Mini Mental Test (SMMT) üzerine etkisi verilmiştir.

Tablo-VIII: Sertralin'in SMMT üzerine etkisi

Mini Mental Test Ortalama Puanları		Başlangıç	3. hafta	6. hafta	9. hafta
Mini Mental Test	Yönelim*	7.81	8.19	8.44**	8.56**
	Kayıt	2.56	2.56	2.63	2.81
	Dikkat*	1.88	2.50	2.69**	2.88**
	Hafıza*	1.50	1.69	1.94**	2.06**
	Lisan	6.63	6.25	6.06	6.25
	Toplam*	20.37	21.18	21.75	22.56
* Friedman testi, p<0.05 **Wilcoxon T testi					

Tablo-VIII incelendiğinde sertralin tedavisi ile mini mental testin yönelim, dikkat ve hafıza bölümlerinde başlangıç ile dokuzuncu haftalar arasında meydana gelen değişiklik, istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi. Bu anlamlılık altıncı ve dokuzuncu haftada en yüksek seviyedeydi. Kayıt ve lisan bölümlerinde ise sertralin tedavisi ile meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Tablo-IX'da tedavi süresince Venlafaksin'in Mini Mental Test (SMMT) üzerine etkisi verilmiştir.

Tablo-IX: Venlafaksin'in SMMT üzerine etkisi

Mini Mental Test Ortalama Puanları		Başlangıç	3. hafta	6. hafta	9. hafta
Mini Mental Test	Yönelim	7.81	8.00	8.00	8.13
	Kayıt	2.94	3.00	2.94	3.00
	Dikkat*	2.69	2.84**	2.89	2.91
	Hafıza	2.13	2.13	2.13	2.44
	Lisan	6.31	6.19	6.25	6.63
	Toplam	21.87	21.75	21.93	22.87
* Friedman testi, p<0.05 **Wilcoxon T testi					

Tablo-IX incelendiğinde venlafaksin tedavisi ile mini mental testin sadece dikkat bölümünde başlangıç ile dokuzuncu haftalar arasında meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi. Bu anlamlılık üçüncü haftada en yüksek seviyede idi. Yönelim, kayıt, hafıza ve dikkat bölümlerinde ise venlafaksin tedavisi ile meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Tablo-X'da Sertralin'in tedavi süresince Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) üzerine etkisi verilmiştir.

Tablo-X: Sertralin'in UPDRS üzerine etkisi

UPDRS Ortalama Puanları		Başlangıç	3. hafta	6. hafta	9. hafta
U P D R S	Mental Durum*	7.81	6.56**	5.69**	5.25**
	Günlük Yaşam Aktivitesi*	16.56	15.56**	14.25**	14.13**
	Motor Durum*	20.25	19.38**	17.88**	17.19**
	Toplam*	44.62	41.50	37.81	36.56
* Friedman testi, p<0.05 **Wilcoxon T testi					

Tablo-X incelendiğinde sertralin tedavisi ile Parkinson hastalığı derecelendirme ölçeğinin mental durum, günlük yaşam aktivitesi ve motor durum bölümlerinde başlangıç ile dokuzuncu haftalar arasında meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Tablo-XI'de Venlafaksin'in tedavi süresince Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) üzerine etkisi verilmiştir

Tablo-XI: Venlafaksin'in UPDRS üzerine etkisi

UPDRS Ortalama Puanları		Başlangıç	Üçüncü Hafta	Altıncı Hafta	Dokuzuncu Hafta
U P D R S	Mental Durum*	6.50	5.81**	5.50**	4.56**
	Günlük Yaşam Aktivitesi*	10.25	9.75**	9.63**	9.31**
	Motor Durum*	14.25	13.63**	12.88**	12.25**
	Toplam*	31.00	29.18	28.00	26.12
* Friedman testi, p<0.05 **Wilcoxon T testi					

Tablo-XI incelendiğinde venlafaksin tedavisi ile Parkinson hastalığı derecelendirme ölçeğinin mental durum, günlük yaşam aktivitesi ve motor durum bölümlerinde başlangıç ile dokuzuncu haftalar arasında meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Tablo-XII'de çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrasında ortalama HAM-D, SMMT ve UPDRS skorlarındaki değişim verilmiştir.

Tablo-XII: Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrasında ortalama HAM-D, SMMT ve UPDRS skorlarındaki değişim

Ortalama puan	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
HAM-D*	21.15	9.87
SMMT	21.12	22.71
UPDRS*	37.81	31.34

* Friedman testi, p<0.05

Tablo-XII incelendiğinde çalışma grubunda HAM-D ve UPDRS değerlerinde antidepresan tedavi öncesi ile tedavi sonrasında ortaya çıkan değişim istatistiksel açıdan anlamlı iken, SMMT değerleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Tablo-XIII'de Sertralin ve Venlafaksin grubunda UKU'ya göre saptanan yan etkiler verilmiştir.

Tablo-XIII: Sertralin ve Venlafaksin grubunda UKU' ya göre saptanan yan etkiler

Yan etkiler	Var		Yok	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Sertralin*	3	18.75	13	81.25
Venlafaksin**	5	31.25	11	68.75

*Olguların birinde baş dönmesi, diğerinde iştah artışı ve üçüncüsünde paradoks ajitasyon gelişti.

**Olguların birincisinde sedasyon, ikincisinde ağız kuruluğu, bulantı ve sedasyon, üçüncüsünde baş dönmesi ve bulantı hissi, dördüncüsünde baş ağrısı, hipertansiyon ve sedasyon, beşincisinde sedasyon ve hipertansiyon gelişti.

UKU yan etki ölçeği dikkate alınarak yapılan değerlendirmede; sertralin kullanan 16 olgunun 3'ünde (%18.7); baş dönmesi, iştah artışı ve paradoks ajitasyon gelişti. Baş dönmesi üçüncü haftaya kadar devam edip, altıncı haftaya doğru azalarak kayboldu. Paradoks ajitasyon tedavinin üçüncü gününde başlayıp, üçüncü haftanın sonlarına doğru Hidroksizin 12.5 mg/gün başlanmasıyla birlikte azalarak kayboldu. İştah artışı ise tedavinin üçüncü haftasında başlayıp, dokuzuncu haftasında hala devam etmekteydi. Olgunun kilo takibi yapılmaktadır, tedavi gerektiren bir artış gelişmemiştir.

Venlafaksin kullanan 16 olgunun 5'inde (%31.2) yan etkiler gözlemlendi. Birinci olguda sedasyon gelişti. Bu yan etki üçüncü hafta civarında başlayıp, dokuzuncu haftaya kadar devam etti. İkinci olguda ağız kuruluğu, bulantı ve sedasyon gelişti. Bulantı hissi üçüncü haftaya kadar devam etti, ağız kuruluğu ve sedasyon ise dokuzuncu haftada halen azalmakla birlikte devam etmekteydi. Üçüncü olguda baş dönmesi ve bulantı hissi gelişti. Bu etkiler ikinci haftanın sonlarına doğru azalarak kayboldu. Dördüncü olguda baş ağrısı, hipertansiyon ve sedasyon gelişti. Hipertansiyon birinci derecede olup birinci haftada başladı ve dördüncü haftaya kadar sürdü ve kendiliğinden normalize oldu. Beşinci olguda da sedasyon ve hipertansiyon gelişti. şiddet bakımından birinci derece hipertansiyon olup, birinci haftada başladı ve üçüncü haftaya kadar devam etti ve kendiliğinden normalize oldu. Dört ve Beşinci olgularda öncesinde hipertansiyon öyküsü bulunmamaktaydı. Venlafaksin grubunda gelişen yan etkiler için ek tedavi verilmemiştir. Bu grupta hipertansiyon gelişen iki olgu (%12.5) dışında kalan 14 olgunun 5'i önceki hipertansiyon hastalığı nedeniyle takip altındaydı ve venlafaksin tedavisi süresince bu olguların tansiyon değerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

V. TARTIŞMA

Örnekleme grubunda Parkinson hastalarında depresyon görülme oranı %34.6 olarak saptanmıştır. Bu oran bir grup literatür verileriyle uyumlu iken (11, 12, 14), bazıları ile de farklılık göstermektedir (68). Bu farklılığın en büyük nedeni, sadece klinik görüşmeler ile tanıya gidilip herhangi bir tanı aracı kullanılmamasıdır. Tanı araçları kullanıldığında ise depresyon görülme sıklığı artmaktadır (11). Tanı metotlarındaki farklılık Parkinsonda depresyonun görülme sıklığının değişmesine sebep olmuştur (15). Diğer bir neden de üzerinde çalışılan topluluğun özellikleri olabilir. Ancak bulunan %34.6 depresyon oranı genel literatürle uyumludur.

Çalışma grubunun %62.5'inin kadın cinsiyet olduğu, yaş aralığı 52-82 arasında olup yaş ortalamasının 69 olarak bulunduğu, %37.5'lik kısmının okula gitmediği, %56.2'lik bölümünün evli olduğu görülmektedir (Tablo-I). Genel anlamda her iki grupta kadın cinsiyetin daha yüksek oranda görülmesi (sertralin grubunun %68.8'i, venlafaksin grubunun %56.3'ü), cinsiyetin depresyon için bir risk faktörü olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Genel olarak kadın cinsiyet depresyon için olası bir risk faktörüdür (39) ve Parkinson hastalığı için de bu risk geçerlidir ancak Parkinsonda görülen depresyonla cinsiyet arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda cinsiyet farkının risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılsa da (27), diğer bir çalışmada kadın cinsiyetin risk faktörü olabileceği sonucuna ulaşmıştır (40). Çalışma grubunda yaş ortalamasının 70 yaş civarında olması (yaş ortalaması 69.16), Parkinson hastalığının görülme yaşı (55-75) ile uyumlu bir sonuçtur. Sertralin ve venlafaksin alan olguların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; sertralin grubunun 54-82, venlafaksin grubunun 52-79 yaş aralığı arasında bulunduğu, sertralin grubunun %68.8'inin, venlafaksin grubunun %56.3'ünün kadın cinsiyet olduğu, her iki grup için okula gitmeme oranının %37.5 saptandığı ve sertralin grubunun %68.8'inin, venlafaksin grubunun %43.8'inin evli olduğu bilgisi elde edilmiştir. Bu bulgular dikkate alındığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum

grupların sosyodemografik özellikler açısından homojen bir dağılım gösterdiğinin kanıtıdır.

Çalışma grubundaki olguların %81.2'sinin 55 yaş üzerinde olduğu, %62.5'inin 5 yıldan daha uzun süre Parkinsonu bulunduğu, %78'inin Hoern-Yarh skalasına göre 1 ve 2. derecede yer aldığı, olguların yarısında hastalığın çift taraflı başladığı, %62.5'inde rijidite-bradikinezinin başlangıç bulgusu olduğu dikkat çekmektedir. Olguların %87.5'inde on-off bulgusuna rastlanmadığı, %93.7'sinde ailede Parkinson öyküsünün bulunmadığı tam tersine %62.5'inde psikiyatrik hastalık öyküsünün (%60 depresyon, %20 anksiyete, %20 insomnia tanısı nedeniyle ilaç kullanmış) var olduğu anlaşılmaktadır (Tablo-II). Parkinson başlangıç yaşının büyük bir oranda 55 yaşından sonra başlayıp (sertralin ve venlafaksin grubunun %81.2'si), 66 yaş ve üzerinde artış sergilemesi (sertralin grubunun %50'si, venlafaksin grubunun %37.5'i), Cole ve Santamaria'nın erken başlangıçlı Parkinson hastalarında depresyonun daha sık görüldüğü sonucu ile çelişmekte (43), Tandberg ve arkadaşlarının daha ileri yaştaki hastalarda depresyon görülme sıklığının daha fazla olduğu sonucu ile örtüşmektedir. Çalışma grubunda Parkinson hastalığının süresinin 10 yılı aşmamış olması dikkat çekicidir. Ayrıca depresyonla hastalığın süresi arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışmada anlamlı sonuç saptanmamıştır (2). Parkinson hastalığının şiddeti değerlendirildiğinde; çalışma grubundaki olguların %78'inin Hoern Yahr skalasına göre bir ve ikinci derecede toplandığı saptanmıştır. Bu durum Huber ve arkadaşlarının Parkinsonda depresyon hastalarında daha fazla engellilik oranları tespit edildiği sonucu ile örtüşmemekte (37), Starkstein (41) ve Brown'nun (49) çalışmalarında elde edilen sonuçlarla da çelişmektedir. Çalışmada depresif olguların bir ve ikinci derecede toplanması, depresyonun fiziksel engelliliğe karşı oluşan cevaptan ziyade patofizyolojik bir sürece bağlı geliştiği verisi ile örtüşmektedir. Parkinson hastalığının başlangıç tarafı değerlendirildiğinde; çalışma grubunun %50'sinde bulguların çift taraflı (%25'inde sağ, %25'inde sol taraf) başladığı saptanmıştır. Bu durum Starkstein ve arkadaşlarının sol hemisfer tutulumunun sağ hemisfer tutulumuna göre daha sık depresyon riski taşıdığı (28), Direnfelt ve

arkadaşlarının sağ hemiParkinsonizmi bulunan (daha fazla sol taraf beyin tutulumu) hastalarda Beck Depresyon Ölçeği skorlarının daha yüksek bulunduğu sonucu ile örtüşmemektedir (74). Ancak Barber ve arkadaşlarının lateralizasyon ile depresyon arasında herhangi bir ilişki saptamamış olması sonucuyla paralellik göstermektedir (52).

Parkinson hastalığının başlangıç bulgusu değerlendirildiğinde; çalışma grubundaki olguların %62.5'inin rijidite-bradikinezi bulgusu ile başladığı saptanmıştır. Bu durum Brown ve arkadaşlarının rijidite ile depresyon arasında (36), Huber ve arkadaşlarının bradikinezi ile depresyon arasında (37) anlamlı bir ilişki olduğu sonucu ile uyumludur. Parkinson hastalığında on-off varlığı değerlendirildiğinde; çalışma grubundaki olguların %87.5'inde on-off bulgusu saptanmamıştır. Bu durum Racette ve arkadaşlarının "on-off" periyodu görülme sıklığının depresyon görülme sıklığı ile ilişkili olduğu sonucu ile çelişirken, Richard ve arkadaşlarının Parkinsonda görülen motor değişikliklerin duygudurum değişiklikleri ile ilişkili olmadığı sonucu ile uyumludur (1). Çalışmaların birçoğunda Parkinson hastalığında "on-off" periyotlarının sık geliştiği ve depresyonun özellikle bu periyodun akinezik dönemi olan "off" döneminde daha fazla görüldüğünü desteklemektedir. Bu çalışmada böyle bir sonuç ortaya çıkmamasının nedeni off döneminde görülen akinetik durumun, depresyonda gelişen retardasyon ile karışabileceğinin akılda tutulmuş olmasıdır. Olgulardaki depresyon öyküsü değerlendirildiğinde; çalışma grubundaki olguların %62.5'inde psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu olguların %60'ı depresyon, %40'ı anksiyete ve %20'si insomnia tanıları sebebiyle önceden ilaç kullanmıştır. Genel popülasyon için geçerli bir risk faktörü sayılan depresyon öyküsünün, Parkinson hastaları için de geçerli olduğunu desteklemektedir. Önceden yaşanan depresyon öyküsü, hastalığın tekrarı için zemin oluşturmakta, Parkinson hastalığı gibi yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ikinci bir stres faktörü devreye girdiğinde depresyonun tetiklenmesine sebep olmaktadır. Ailede Parkinson öyküsü değerlendirildiğinde; çalışma grubundaki olguların %93.7'sinde ailede Parkinson öyküsü bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu durum ailede

Parkinson öyküsü ile depresyon arasında doğrudan bir ilişki olmadığı sonucunu desteklemektedir. Sertralin ve venlafaksin alan olguların Parkinsona özgü klinik özellikleri incelendiğinde; her iki grupta 55 yaşından sonra Parkinson başlama oranının %87.5 olduğu, her iki grupta Parkinsonun 5 yıldan fazla süredir görülme oranının %62.5 olduğu, Hoern-Yarh skalasına göre Parkinson şiddetinin 1 ve 2. derecede bulunma oranın sertralin grubu için %68.8, venlafaksin grubu için %87.6 olduğu, çift taraflı başlangıç oranın sertralin grubu için %56.3, venlafaksin grubu için %43.8 olduğu, her iki grupta bradikinezi-rijiditenin başlangıç bulgusu olarak görülme oranının %62.5 olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca on-off görülme oranının sertralin grubu için %18.7, venlafaksin grubu için %6.2 olduğu, öyküde psikiyatrik hastalık görülme oranın sertralin grubu için %68.8, venlafaksin grubu için %56.3 olduğu tam tersine ailede Parkinson hastalığı görülme oranının venlafaksin grubu için %12.5 olduğu, sertralin grubunda olguların ailelerinin hiçbirinde öyküde Parkinsona rastlanmadığı anlaşılmaktadır. Bu bulgular dikkate alındığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tedavi öncesi çalışma grubu olgularının HAM-D ortalama puanı 21.15'dir (Tablo-IV). Tedavi öncesi HAM-D ölçeği alt skalasına göre olguların klinik görünümü değerlendirildiğinde; en yüksek oranda görülen bulgular depresif ruh hali (%11.4) ve işlevsellikte azalmadır (%10.3) (Tablo-III). Bunları psişik anksiyete, hipokondriyak özellikler ve somatik anksiyete bulguları izlemektedir. Depresyonun kardinal bulgusu olan depresif ruh hali, Parkinsonlu depresif hastalarda da birinci sırada yer almıştır. Depresif ruh hali sonrası anksiyete ve somatik bulguların diğer bulgulara oranla yüksek oranda görülmesi, Parkinsonlu depresif hastalarda daha sık anksiyete ve somatik bulgulara rastlandığı hipotezini desteklemektedir. En az saptanan bulgular ise suçluluk duyguları, intihar düşünceleri, ajitasyon, gastrointestinal somatik bulgular ve zayıflamadır. Birçok çalışmada Parkinsonda depresyonun klinik görünümü incelendiğinde anksiyete, disfori ve irritabilitenin daha sık; suçluluk ve intihar düşüncelerinin ise daha az görüldüğü rapor edilmektedir. Bu veri sonuçla örtüşmektedir (18).

Parkinsonda depresyonda majör semptomlar olarak; düşük benlik saygısı, keyifsizlik, ilgisizlik ve isteksizlik semptomlarının ön planda olduğu; erken uyanma, iştah azlığı gibi vejetatif semptomların ise daha az oranda belirleyici faktörler olduğu sonucuna ulaşılmıştır (19). Çalışmada saptanan vejetatif bulguların düşük oranda görülmesi bu veriyi desteklemektedir. Ayrıca elde edilen klinik görünüm, Cummings ve arkadaşlarının Parkinson hastalarındaki depresif bozuklukta yüksek anksiyete ve düşük intihar düşüncelerinin görüldüğü sonucuyla da örtüşmektedir (20).

Sertralin ve Venlafaksin tedavileri ile HAM-D skorlarındaki değişim değerlendirildiğinde; her iki grupta başlangıç ve dokuzuncu haftalar arasında HAM-D skorlarındaki değişikliğin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu anlamlılık üçüncü haftadan itibaren başlayıp, dokuzuncu haftada da devam etti (Tablo-V). Sertralin ve Venlafaksin tedavileri ile meydana gelen HAM-D skorlarındaki değişimin karşılaştırıldığında; sertralinle elde edilen değişiklik %57 iken, bu oran venlafaksinle %48 olarak saptandı (Tablo-VI). Sertralin ve Venlafaksin gruplarının HAM-D skorlarına göre %50'den fazla düşüş kaydedilen ve olumlu tedavi yanıtı olarak tanımlanan olguların dağılımı incelendiğinde; sertralin alan olgularda bu oran %87.5 iken, venlafaksin alan olgularda %75 olarak saptandı (Tablo-VII). Bu sonuçlar, depresif Parkinson hastalarında serotonin geri alım inhibitörlerinin %51 oranında neden ilk seçenek olarak kullanıldığı sorusunun cevabını vermektedir (10). Ancak bu veriler, çalışmada sınıanan sertralin ve venlafaksin tedavi etkinlikleri arasında fark olmadığı hipoteziyle örtüşmemektedir. Her iki seçenek ile tedavi cevabı alınmasına karşın, sertralinle elde edilen cevap, venlafaksine oranla daha yüksekti. Sertralin'in güçlü bir serotonin geri alım inhibitörü olması ve serotonin azlığı hipotezinin depresyon patofizyolojisinde en sık kabul gören etyolojik faktör olması, sertralin'in neden daha etkili bir farmakolojik ajan olduğunu kanıtlayan bir veri olsa da durum bu ölçüde basit değildir.

Sertralin tedavisinin depresif Parkinson hastalarındaki kognitif fonksiyonlara etkisi değerlendirildiğinde; mini mental testin yönelim, dikkat ve hafıza bölümlerinde başlangıç ile dokuzuncu haftalar arasında meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptandı (Tablo-VIII,

$p < 0.05$). Bu anlamlılık altıncı ve dokuzuncu haftada en yüksek seviyede idi. Kayıt ve lisan bölümlerinde ise istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı (Tablo-VIII, $p > 0.05$). Serotonin geri alım inhibitörleri, trisikliklerin aksine yüksek dozlarda dahi daha az antikolinergik yan etki, sedasyon ve kardiyotoksiteye sebep olurlar (60). Bu nedenle kognitif fonksiyonlarda kötüleşmeye sebep olması sıklıkla görülmemektedir. Çalışmada da sertralin'in kognitif fonksiyonlara olumsuz bir etkisi görülmemiştir.

Venlafaksin tedavisinin depresif Parkinson hastalarındaki kognitif fonksiyonlara etkisi değerlendirildiğinde; mini mental testin sadece dikkat bölümünde başlangıç ile dokuzuncu haftalar arasında meydana gelen değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi (Tablo-IX, $p < 0.05$). Bu anlamlılık üçüncü haftada en yüksek seviyede idi. Yönelim, kayıt, hafıza ve lisan bölümlerindeki değişiklik ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Tablo-IX, $p > 0.05$). Düşük derecede de olsa venlafaksin'in majör metabolitinin muskarinik, kolinerjik, histaminik ve alfa adrenerjik reseptörlere affinitesinin bulunması zaman zaman bulantı hissi, sedasyon ve kognitif kötüleşmeyi gündeme getirmektedir (63). Üçüncü haftada sadece dikkat alanında hafif bir düzelme görülmesi, venlafaksin'in noradrenerjik geri alım inhibitörü etkisinin bir sonucu olabilir ancak bu düzelme altıncı ve dokuzuncu haftalarda görülmemiştir. Bu haftalarda muskarinik ve kolinerjik reseptörlere affinitesinin artması nedeniyle yan etkiler gelişmiş ve kognitif fonksiyonların gerilemesine yol açmış olabilir.

Sertralin'in ve venlafaksin'in tedavi süresince Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) üzerine etkisi değerlendirildiğinde; her iki tedavi Parkinson hastalığı derecelendirme ölçeğinin mental durum, günlük yaşam aktivitesi ve motor durum skorlarında düşmeye sebep olmuştur. Bu düşüş anlamlı olarak değerlendirilmiştir (Tablo X-XI, $p < 0.05$). Bu anlamlılık, olgulara uygulanan antiparkinson tedavinin Parkinson bulgularına olan olumlu etkisinin, sertralin ve venlafaksin tarafından azaltılmadığı şeklinde değerlendirilebilir. Bu sonuç Goly ve arkadaşlarının serotonin geri alım inhibitörlerinin ekstrapiramidal semptomların görülme sıklığını değiştirmediği (30), Delagnello ve arkadaşlarının serotonin geri alım inhibitörlerinin UPDRS

motor skalalarında bozulmaya sebep olmadığı sonucu ile örtüşmektedir (65). Ayrıca Zesiewich ve arkadaşlarının sertralin'in motor kötüleşme olmadan depresif semptomları iyileştirdiği sonucu ile paralellik göstermektedir (1). Literatürde serotonin noradrenalin geri alım inhibitörlerinin Parkinsona özgü klinik bulgulara etkisi üzerine yapılan çalışmalar yetersizdir. Buna göre her iki tedavi seçeneğinin de Parkinsona özgü motor bulguları kötüleştirmede verisi, ikinci hipotezi desteklememektedir. Sertralin ve venlafaksin'in Parkinsona özgü bulguları kötüleştirmemesi, bu iki ilacın Parkinsonun patofizyolojisinde önemli yeri olan dopaminerjik yolak üzerindeki sınırlı (minimal) etkisi ile açıklanabilir.

Çalışma grubunda her iki antidepresan tedavi öncesi ile tedavi sonrasında saptanan HAM-D değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır. Bu anlamlılık tedavi öncesi ve sonrasında UPDRS değerleri arasında da saptanırken, SMMT değerleri arasında saptanmamıştır (Tablo-XII). Bu sonuç Parkinsonda görülen depresif bozuklukta, serotonin geri alım inhibitörü olan sertralin ile, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü olan venlafaksin'in tedavide yeri olduğunu göstermektedir (10). Çalışma grubunda antidepresan tedavi sonrası SMMT değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemesi, tedavinin kognitif fonksiyonlara yeterince olumlu bir etkisinin olmadığı sonucunu doğurmaktadır. Bu durum Parkinson hastalarının ileri yaşta olmasından kaynaklanarak gelişen kognitif yıkımın doğal bir sonucu olabilir. Antidepresan tedavi sonrası UPDRS skorlarında saptanan anlamlı değişiklik, antidepresan tedavinin Parkinsona özgü motor bulgularda kötüleşmeye sebep olmadığı sonucunu doğurmaktadır. Bu sonuç, Goly ve arkadaşlarının serotonin geri alım inhibitörlerinin ekstrapiramidal semptomların görülme sıklığını değişmediğini sonucu ile örtüşmektedir (30).

Her iki antidepresan tedavinin UKU yan etki ölçeği dikkate alınarak yan etki profilleri değerlendirildiğinde; sertralin kullanan 16 olgunun 3'ünde (%18.7) baş dönmesi, iştah artışı ve paradoks ajitasyon; venlafaksin kullanan 16 olgunun 5'inde (%31.2) sedasyon, ağız kuruluğu, bulantı hissi, baş dönmesi ve hipertansiyon gelişti. Sertralin'in yan etki profilinin venlafaksine oranla daha az olması, serotonin geri alım inhibitörlerinin yan etki

bakımından daha iyi tolere edilmesi bilgisiyle örtüşmektedir (60). Diğer antidepressanlara oranla sitokrom p450 enzimleri üzerinde inhibitör etkisinin göreceli olarak daha düşük olması da tolerebiliteyi arttıran bir durumdur. Venlafaksinın serotonin, noradrenalin ve dopaminerjik sistemlerle etkileşiminin bulunması yan etki profilini de arttırmaktadır. Düşük seviyede de olsa, majör metabolitinin muskarinik, kolinerjik, histaminik ve alfa adrenerjik reseptörlere affinitesinin bulunması sedasyon, bulantı gibi yan etkileri gündeme getirmektedir. Kan basıncında doza bağlı bir yükselmeye sebep olması, çalışmada venlafaksin kullanan olguların ikisinde (%12.5) gözlenmiştir. Bu oran venlafaksinın %3 gibi az bir oranda hipertansiyona neden olduğu bilgisiyle kısmen örtüşmemektedir (63). Bu olguların daha önce hipertansiyon öykülerinin bulunmaması, ilaçla birlikte birinci derecede hipertansiyonlarının ortaya çıkması ilaca bağlı bir yan etkinin ortaya çıktığının kanıtıdır. İlaç yan etki spektrumu bakımından her iki tedavi seçeneği arasında farklılıklar elde edilmesi, sertralin'le venlafaksin arasında yan etki profili açısından farklılıklar bulunduğu hipotezini destekler niteliktedir. Sertralin'e oranla venlafaksin'de daha sık yan etkiler görülmesi, venlafaksin'in sertraline oranla daha yüksek oranda reseptör (muskarinik, kolinerjik, histaminik) affinitesinin bulunması ile açıklanabilir.

VI. SONUÇLAR

1. Parkinson hastalarında depresyon görülme oranı %34.6'dır.
2. Çalışma grubunun sosyodemografik ve Parkinsona özgü klinik özelliklerine bakıldığında; kadın cinsiyet (%62.5), 55 yaş üzeri başlangıç (%81.2), 5 yıldan fazla süren hastalık süresi (%62.5), Hoern Yahr skalasına göre bir ve ikinci derece hastalık şiddetinin varlığı (%88), çift taraflı (%50), bradikinezi-rijidite (%62.5) ile başlangıç, on-off varlığının azlığı (%12.5), olgularda psikiyatrik hastalık öyküsünün varlığı (%62.5) ve ailede seyrek Parkinson öyküsünün varlığı (%6.2) daha fazla oranda saptanmıştır.
3. Parkinson olgularında görülen depresyon tablosunda en sık depresif ruh hali (%11.4) ve işlevsellikte azalma (%10.3) tespit edilmiştir. Bunları psikik anksiyete, hipokondriyak özellikler ve somatik anksiyete bulguları izlemektedir. En az saptanan bulgular ise suçluluk duyguları, intihar düşünceleri, ajitasyon, gastrointestinal somatik bulgular ve zayıflamadır.
4. Parkinson hastalarında görülen depresyonda sertralin ile venlafaksin tedavide etkilidir. Sertralin ile meydana gelen HAM-D skorlarındaki değişim %57 iken, venlafaksinle bu oran %48 olarak saptandı. Sertralin ile HAM-D skorlarına göre %50'den fazla düşüş kaydedilen ve olumlu tedavi yanıtı olarak tanımlanan tedavi cevabı %87.5 iken, venlafaksinle bu oran %75 olarak tespit edilmiştir.
5. Parkinsonda depresyonda sertralin, venlafaksine oranla kognitif fonksiyonları olumlu yönde etkilemektedir. Sertralin ile mini mental testin yönelim, dikkat ve hafıza bölümlerinde iyileşme saptandı. Bu iyileşme altıncı ve dokuzuncu haftalarda devam etti. Venlafaksin ile mini mental testin sadece dikkat bölümünde iyileşme saptandı. Ancak bu iyileşme üçüncü haftada en yüksek seviyede gözlemlenmiştir.
6. Sertralin ve venlafaksin, Parkinson hastalarının günlük yaşam aktivitesinde ve Parkinsona özgü motor bulgularında kötüleşmeye sebep olmadığı görülmüştür.

7. Sertralin kullanan 16 olgunun 3'ünde (%18.7); venlafaksin kullanan 16 olgunun 5'inde (%31.2) yan etki bulunmuştur. Sertralin grubunda baş dönmesi, iştah artışı ve paradoks ajitasyon görülürken, venlafaksin grubunda sedasyon, ağız kuruluğu, bulantı hissi, baş dönmesi ve hipertansiyon en yaygın görülen yan etkilerdir. Örneklem grubunda oransal olarak sertralin'in, venlafaksin'e göre daha iyi tolere edildiği saptanmıştır.

VII. KAYNAKLAR

1. William, M., McDonald, Irene, H., Richard, Mahlon, R., DeLong: Prevalence Etiology and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *Society of Biological Psychiatry*, 54:363-375, 2003.
2. Warburton, JW.: Depressive Symptoms in Parkinson's Patients Referred for Thalamotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 30:368-370, 1967
3. Ehmann, TS., Beninger, RJ., Gavel, MJ., Riopelle, RJ.: Depressive Symptoms in Parkinson's Disease: A Comparison with Disabled Control Subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 3:3-9, 1990.
4. Mayeux, R.: The Serotonin Hypothesis for Depression in Parkinson's Disease . *Adv Neurol*, 53:163-166, 1990.
5. Chia, L., Cheng, L., Chuo, L.: Studies of Dementia, Depression, Electrophysiology and Cerebrospinal Fluid Monoamine Metabolites in Patients with Parkinson's Disease. *J. Neurol Sci*, 133:73.78, 1995.
6. Rogers, D., Lees, AJ., Smith, E.: Bradyphrenia in Parkinson's Disease and Psychomotor Retardation in Depressive Illness: An Experimental Study. *Brain*, 110:761-776, 1987.
7. Mayberg, H., Solomon, D.: Depression in Parkinson's Disease: A Biochemical and Organic Viewpoint. *Behavioral Neurology of Movement Disorders*, Vol 65:49-60, 1995.
8. Mayeux, R., Stern, Y., Cote, L., Williams, JB., Frantz, A., Dyrenfurth, I.: Clinical and Biochemical Features of Depression in Parkinson's Disease . *Am J Psychiatry*, 143:756-759, 1986.
9. Lieberman, A.: Depression in Parkinson's Disease, A review. *Acta Neurol Scand*, 113:1-8, 2006
10. Richard, IH., Kurlan, R.: A survey of antidepressant Drug Use in Parkinson's Disease. *Neurology*, 49:1168-1170, 1997.
11. James, R. Slaughter, Kathleen, A. Slaughter, Dave Nichols, Stacey E. Holmes, Matthew P. Martens: Prevalence, Clinical Manifestations, Etiology and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *J. Neuropsychiatry Clin Neurosciences*, 13:187-196, 2001

12. Brooks, DJ., Doder, M.: Depression in Parkinson's Disease. *Curr Opin Neurol*, 14:465-70, 2001.
13. Paul Hantz, Tudor and Gill Caradoc-Davies, Mark Weatherall, Graeme Dixon, Depression in Parkinson's Disease: *Am J Psychiatry*, 151:1010-1014, 1994.
14. David, J. Burn: Beyond The Iron Mask: Towards Better Recognition and Treatment of Depression Associated with Parkinson Disease. *Movement Disorder Society*, March:445-454, 2002.
15. Menza, MA., Mark, MH.: Parkinson Disease and Depression: The Relationship to Disability and Personality. *J Neuro-psychiatry Clin Neurosci*, 6:165-9, 1994.
16. Robert, PH., Clairet, S., Benoit, M.: The Apathy Inventory: Assessment of Apathy and Awareness in Alzheimer's Disease. Parkinson's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17:1099-105, 2002
17. Karen, A. Sawabini, Ray, L., Watts: Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Related Disorders*, 10:37-41, 2
18. American Psychiatric Association. *Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
19. Hamilton M.: Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 6:278-96, 1967.
20. Brown, G., MacCarthy, B., Gotham, A-M., Der GS., Marsden, CD.: Depression and Disability in Parkinson's Disease: A Follow-up of 132 Cases. *Psychol Med*, 18:49-55, 1988.
21. Henderson, R., Kurlan, JM., como, P.: Preliminary Examination of the Comorbidity of Anxiety and Depression in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4(3): 257-64, 1992.
22. Taylor, AE., Saint-Cry, JA., Lang, AE., Kenny, FT.: Parkinson's Disease and Depression. A Critical Re-evaluation. *Brain*, 109:279-292, 1986

23. Brown, RG., Marsden, CD., Quinn, N.: Alterations in Cognitive Performans and Effect-Arousal During Fluctuations in Motor Function in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47:454-465, 1984.
24. W. Poewe, K. Sepi: Treatment Options for Depression and Psychosis in Parkinson's Disease. *J Neurol*, 3:12-21, 2001.
25. Cummings, JL.: Depression in Parkinson's Disease: A Review. *Am J Psychiatry*, 149:443-54, 1992.
26. T.H. Chung, K.H.O. Deane, S. Ghazi-Noori, H. Rickards, C.E. Clarke: Systematic Review of Antidepressant Therapies in Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 10:59-65, 2003.
27. Tandberg, E., Larsen, JP., Arslan, D.: The occurrence of Depression in Parkinson's Disease: A community-based study. *Arch Neurol*, 53:175-179, 1996.
28. Santamaria, J., Tolosa, ES., Valles, A.: Mental Depression in Untreated Parkinson's Disease of Recent Onset. *Adv Neurol*, 45:443-446, 1986.
29. Parkinson Study Group: Pramipexole vs Levodopa as Initial treatment for Parkinson disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 284:1931-8, 2000.
30. Gony, M., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, JL.: Risk of serious Extrapramidal Symptoms in Patients with Parkinson's Disease Receiving Antidepressant Drug : A Pharmacoepidemiologic Study Comparing Serotonin Reuptake Inhibitors and Other Antidepressant Drugs. *Clin Neurolpharmacol*, 26(3):142-5, 2003.
31. Leo, RJ.: Movement disorders Associated with the Serotonin Selective Reuptake Inhibitors. *J Clin Psychiatry* 57:449-454, 1996.
32. Fibiger, HC.: The Neurobiological Substrates of Depression in Parkinson's Disease: A hypothesis of Mania and Depression. *Can J Neurol Sci*, 11:105-107, 1984.

33. Janowsky, DS., El-Yousef, MK., Davis JM., Sekerke, HJ.: A Cholinergic-Adrenergic Hypothesis of Mania and Depression. *Lanset*, ii:632-635, 1972.
34. Van Prag, HM., Asnis, GM., Kahn, RS.: Monoamines and Abnormal Behaviour: A Multi-Aminergic Perspective. *Br J Psychiatry* 157:723-734, 1990.
35. Michael, S. Okun, Ray, L. Watts: Depression Associated with Parkinson's Disease: Clinical Features and Treatment. *Neurology*, 58; 63-70, 2002.
36. Brown, GL., Wilson, WP.: Parkinsonism and Depression. *South Med J*, 65:540-545, 1972.
37. Huber, SJ., Paulson, GW., Shuutleworth, EC.: Depression in Parkinson's Disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 1:47-51, 1988.
38. Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., Golbe, L., Huber, S., Koller, W., Olanow, C., Shoulson, I., Stern, M., Taner, C., Weiner, W., Parkinson Study Group. Variable Expression of Parkinson's Disease : A Base-Line Analysis of the DATATOP Cohort. *Neurology*, 40:1529-1534, 1990.
39. Leentjens, AFG., Lousberg, R., Verhey, FRJ.: Markers for Depression in Parkinson's Disease. *Acta Psychiatr Scand*, 106:196-201, 2002.
40. Kuopio, Am., Marttila, RJ., Helenius, H., Toivonen, M., Rinne, UK.: The Quality of Life in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 15:216-223, 2000.
41. Starkstein, SE., Preziosi, TJ. Bolduc, PL., Robinson, RG.: Depression in Parkinson's Disease. *J Nevrl Ment Dis*, 178:27-31, 1990.
42. Tandberg, E., Larsen, JP., Arslan, D., Lake, K., Cummings, JL.: Risk Factors for Depression in Parkinson's Disease. *Arch Neurol*, 54:625-630, 1997.
43. Cole, SA., Woodard, JL., Juncos, JL.: Depression and Disability in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8:20-25, 1996.

44. Santamaria, J., Tolosa, E., Valles, A.: Parkinson's Disease with Depression: A Possible Subgroup of Idiopathic Parkinsonism. *Neurology*, 36:1130-1133, 1986.
45. Leentjens, AFG., Van Den Akker, M., Metsemakers JFM.: Higher Incidence of Depression Preceding the Onset of Parkinson's Disease: A Register Study. *Mov Disord*, 18:414-418, 2003.
46. Shiba, M., Bower, JH., Maraganore, DM., McDonnell, SK., Peterson, BJ., Ahlskog, JE., Schaid, DJ., Rocca WA.: Anxiety Disorders and Depressive Disorders Preceding Parkinson's Disease. A Case Control Study. *Mov Disord*, 15:669-677, 2000.
47. Starkstein, SE., Mayberg, HS., Leiguarda, R.: A Prospective Longitudinal, Study, of Depression, Cognitive Decline and Physical Impairments in Patients with Parkinson's Disease . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55:377-382, 1992.
48. Hoern, MM., Yarh, MD.: Parkinsonism: Onset, Progression and Mortality. *Neurology*, 17:427-442, 1967.
49. Brown, R., Jahanshahi, M.: Depression in Parkinson's Disease: A Psychosocial Viewpoint. *Adv Neurol*, 65:61-84, 1995.
50. Brown, RG., MacCarthy, B., Jahanshahi, M., Marsden CD.: Accuracy of Self-Reported Disability in Patients with Parkinsonism. *Arch Neurol*, 46:955-959, 1989.
51. Holthooff, VA., Beurhien, B., Pietryzk, U.: Changes in Regional Cerebral Perfusion in Depression, SPECT Monitoring of Response to Treatment. *Nervenarzt*, 70:620-626, 1999.
52. Barber, J., Tomer, R., Sroka, H., Myslobodsky, MS.: Does Unilateral Dopamine Defisit Contribute to Depression? *Psychiatr Res*, 15:17-24, 1985.
53. Mayeux, R., Stern, Y., Rosen, J., Leventhal, J.: Depression, Intellectual Impairment and Parkinson's Disease. *Neurology*, 31:645-650, 1991.
54. Lees, AJ., Smith, E.: Cognitive Defisits in Early Stages of Parkinson's Disease. *Brain*, 106:257-270, 1983.

55. Taylor, AE., Saint-Cry, JA., Lang, AE., Kenny, FT.: Parkinson's Disease and Depression. A Critical Re-evaluation. *Brain*, 109:279-292, 1986.
56. Nissenbaun, H., Quinn, NP., Brown, RG., Toone, B., Gotham, AM., Marsden, CD.: Mood Swings Associated with the "On-Off" Phenomenon in Parkinson's Disease. *Psychol Med*, 17:899-904, 1987.
57. Corrigan, M., Denahan, AQ., Wright, CE.: Comparison of Pramipexole, Fluoksetine and Placebo in Patients with Major Depression. *Depress Anxiety*, 11:58-65, 2000.
58. Rabey, JM., Orlov, E., Korczyn, AD.: Comparison of Fluvoxamine versus Amilriptiline for Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *Neurology*, 46:A374, 1996.
59. Hinds, NP., Hillier, CE., Wiles, CM.: Possible Serotonin Sendrome Arising from an Interaction Between Nortriptyline and Selegiline in A Lady with Parkinsonism. *J Neurol*, 247:811, 2000.
60. Mehta, DK., Editor, British National Formulary, London, UK: British Medical Association:2001.
61. Roose, SP., DalackGW.: Treating the Depreessed Patient with Cardiovascular Problems. *J Clin Psychiatry*, 53:25-31, 1992.
62. Ceravolo, R., Nuti, A., Piccinni, A., Dell'Agnello, G., Bellini, G., Gambaccini, G., Dell'Osso, L., Murri, L., Bonuccelli, U.: Paroxetine in Parkinson's Disease: Effects on Motor and Depressive Symptoms. *Neurology*, 55:1216-1218, 2000.
63. Flint, AJ.: Pharmacologic Treatment of Depression in Late Life. *CMAJ*, 157:1061-1067, 1997.
64. Steur, EN.: Increase of Parkinson Disability after Fluoxetine Medication. *Neurology*, 43:211-213, 1993.
65. Fahn, S., Elton, RL.: UPDRS Program Members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol.2.* Florham Park, NJ: Macmillan Healserotonin geri alim inhibitörlerine Information: p153-64, 1987.

66. Karasu, T., Gelenberg, A., Wang, P.: Practice for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*, 157:1-45, 2000.
67. Birkmayer, W.: Deprenyl (Selegiline) in the Treatment of Parkinson's Disease. *Acta Neurol Scand, Suppl*95: 103-106, 1983.
68. Çorapçioğlu, A., Aydemir, Ö., Yıldız, M., Esen, A., Köroğlu, E.: SCID'in Türkiye İçin Uyarlama ve Güvenirlilik Çalışması. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1999.
69. Akdemir A., Örsel S., Dağ İ., Türkçapar H., İşcan N., Özbay H.: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin Geçerliği, Güvenirligi ve Klinikte Kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4 (4):251-259
70. Gügen C., Ertan T., Eker E., Yaşar R., Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenirligi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 273-281.
71. Lingjaerde, O., Ahlfors, UG., Bech, P., Dencker, SJ., Elgen, K.: The UKU Side Effect Rating Scale. A New Comprehensive Rating Scale for Psychotropic Drugs and a Cross-Sectional Study of Side Effects in Neuroleptic-Treated Patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 334:1-100, 1987.
72. Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. Fahn S , Marsden CD , Goldstein M , Calne DB, editörler. *Recent developments in Parkinsons disease, vol 2.* içinde Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987; s. 153-63.
73. Hoehn, MM., Yahr, MD.: Parkinsonism: Onset, Progression and Mortality. *Neurology*, 17:427-442, 1967.
74. Rogers, D., Lees, AJ., Smith, E.: Bradyphrenia in Parkinson's Disease and Psychomotor Retardation in Depressive Illness: An Experimental Study. *Brain*, 110:761-776, 1987.

