

Parkinson Hastalığında Depresyonun Tedavisi

Kemal Bayülkem*, Fuat Torun**

* Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı)

** Uzm. Dr. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği)

Tel: +902124143000 / 22564

Fax: +902126320050

kbayulkem@hotmail.com

ABSTRACT

Depression is the most frequent psychiatric disorder in patients with Parkinson's disease. The rate of depression as published in a number of studies varies from 4% to 75%. There are several possible approaches for the treatment of depression in Parkinson's disease. Drug treatment (TCAs, SSRIs, MAOIs and SNRI) is often, but not always necessary. Although antidepressant medications commonly used to treat depression in Parkinson's disease, only limited information is available regarding their safety and efficacy in this condition. There may be a role for other therapeutic approaches such as cognitive behavioral therapies, individual or family counseling and supportive approach. In addition, ECT and TMS have been used to treat depression in Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, depression, treatment

ÖZET

Depresyon, Parkinson hastalığında (PH) en sık görülen psikiyatrik rahatsızlıktır. Parkinson hastalığındaki depresyon görülme sıklığı çeşitli araştırmalarda değişmekle birlikte, %4 ilâ %75 oranında belirtilmektedir. Parkinson hastalığındaki depresyonun tedavisine yönelik farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Sıklıkla ilaç tedavileri (TCAs, SSRI's, MAOI's ve SNRI) uygulanmakla birlikte, bilişsel davranışçı, kişiye ve aileye danışmanlık ve destekleyici yaklaşımlar gibi tedavilerde uygulanmaktadır. Antidepresanların PH ile birlikte görülen depresyonda yaygın olarak kullanılıyor olmalarına karşın etkinlik ve güvenilirliklerine ilişkin bilgiler sınırlıdır. Ayrıca, elektrokonvülsif terapi (EKT) ve transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) de Parkinson hastalığında görülen depresyonda kullanılan diğer tedavi seçenekleridir.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, depresyon, tedavi

GİRİŞ

Depresyon, Parkinson hastalığında en sık görülen psikiyatrik rahatsızlıktır. Parkinson hastalığındaki (PH) depresyon görülme sıklığı çeşitli araştırmalarda değişmekle birlikte, %4 ilâ %75 oranında belirtilmektedir (Poewe ve Luginger 1994, Allain ve ark. 2000, Mayeux 1992, Ranaux 2000). Araştırmalardaki farklılıklar depresyon hastalarının seçiminde kullanılan kriterlerin ve ölçeklerin farklı olması sonucunda, örneklemenin oluşturulma biçiminden kaynaklanmaktadır. Parkinson hastalığında görülen depresif belirtilerin derecesi orta ile şiddetli arasında değişmekte ve sıklıkla anksiyete eşlik etmektedir (Schiffer 1998). Çalışmalar, PH'daki depresyonun, PH'nın başlangıç yaşı, süresi, motor semptomların şiddeti, ailede duygudurum bozukluğu hikâyesi, kişinin daha önce geçirdiği depresif epizodlar ve sıklığı ile belirgin bir ilişki olmadığını göstermektedir (Cummings 1992, Mayeux ve

ark. 1986, Mayeux ve ark. 1984, Stefanova ve ark. 2006).

Depresyonlu PH'da görülen depresif belirtilerle, PH olmayan depresyon hastalarının belirti profilleri birbirlerinden farklı olabilmektedir. Klinik olarak PH da görülen depresyonda anksiyete, uyku bozukluğu, anhedonik belirtiler ve inisiyatif kaybı sık olarak görülürken, suçluluk duygusu, kendini kınama ve suçluluk düşünceleri gibi belirtiler daha az sıklıkta görülmekte, intihar düşünceleri ve girişimleri ise nâdiren olmaktadır. (Poewe ve Seppi 2001, Edwards ve ark. 2002). Bâzı durumlarda demansiyel semptomların varlığı, PH'da depresyon tanısını gölgeleyebilir (Sano ve ark. 1989). Diğer bâzı durumlarda da apati, kon-santrasyon güçlüğü, dikkat ve hâfıza sorunları gibi demansa bağlı semptomlar da, eşlik eden depresyon olarak yanlış tanılandırılabilir (Mc Donald ve ark. 2003). Beck Depresyon Envanteri (BDE) (Beck ve ark.

1961), Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MA-DÖ) (Montgomery ve Asberg 1979) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) (Hamilton 1960) gibi depresyon ölçekleri PH'da depresyonu değerlendirmek ve şiddetini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır, ancak bu gruptaki hasta popülasyonunda geçerlilik ve güvenilirliği ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır (Burn 2002, Leentjens ve ark. 2000a, 2000b). PH'daki depresyonda temel sorulardan birisi, depresyonun motor belirtilere bir reaksiyon mu olduğu veya PH sürecine bağlı olarak mı ortaya çıktığıdır. Depresyonun büyük oranda motor belirtilerden önce ortaya çıkıyor olması, son varsayımı destekler niteliktedir (Huber ve ark. 1998). Bununla birlikte bu ilişki her zaman saptanamamakta (Mayeux ve ark. 1981, Santamaria ve ark. 1986, Starkstein ve ark. 1990), depresyon şiddeti ile PH'nın son evresindeki motor yıkım arasındaki ilişki, depresif belirtilerle hastalık sürecinin farklı temelleri olduğunu göstermektedir (Starkstein ve ark. 1990).

Parkinson Hastalığındaki Depresyon Tedavisi

PH'daki depresyon'un tedavisine yönelik farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Sıklıkla ilaç tedavileri uygulanmakla birlikte, bilişsel davranışçı ve destekleyici yaklaşımlar gibi tedavilerde uygulanmaktadır. PH olan hastalar depresif semptomların varlığı açısından rutin olarak taranmalı, depresyon kriterlerini karşılayan hastalar tedaviye alınmalıdır (Mc Donald ve ark. 2006).

1-İlaç Dışı Tedaviler

a) Psikolojik destek ve davranışçı tedaviler: Psikoterapi özellikle genç PH'larında ilaç tedavilerine ek olarak sıklıkla işe yarayan tedavi yaklaşımıdır. Bilişsel-davranışçı psikoterapi özellikle hastalığın başlangıç aşamasında gerek hastalığa bakış, gerekse de depresyonun ortadan kaldırılması anlamında oldukça etkilidir. Kişiyi veya aileye danışmanlık da depresyonun tedavisinde oldukça önemlidir (Sawabini ve Watts 2004). PH'nın erken evrelerinde depresyon, PH belirtilerine psikolojik bir yanıt olarak ortaya çıkabileceği için, psikoterapiye çok iyi yanıt vermekte, geç evrelerde ise nörokimyasal değişikliklerin sonrasında depresyon görülmekte ve psikoterapiye yanıt azalmaktadır (Slaughter ve ark. 2001).

b) Elektrokonvulsif Terapi (EKT): EKT, PH da görülen depresyon'un tedavisinde, kullanılan diğer bir tedavi seçeneğidir (Oh ve ark. 1992, Ward ve ark. 1980, Young ve ark. 1985, Holcomb ve ark. 1983). Yapılan çalışmalar EKT'nin oldukça etkili olduğunu

göstermiştir (Cummings 1992, Benazzi 1997). EKT, tipik olarak medikal tedaviye yanıt vermeyen veya şiddetli depresyonlarda antidepresan ilaç tedavilerinin etkisinin ortaya çıktığı 1-3 haftalık dönem öncesinde tercih edilebilir. Ayrıca şiddetli, akut ve yaşamı tehdit edici belirtilerin olduğu, depresyonlarda da EKT düşünülebilir (Tom ve Cummings 1998). Ayrıca, EKT hastanın, motor durumunda birkaç gün veya haftalık düzelmelere de neden olabilir. PH depresyonunda kullanılan EKT sonrası görülen duygudurum belirtilerinde ki düzelme, PH'sı olmayan depresyon hastalarında görülen düzelmelere benzerdir (Moellentine ve ark. 1998). EKT'nin antidepresan etkililiği oldukça hızlıdır (Slaughter ve ark. 2001). EKT'nin PH ya eşlik eden duygudurum bozukluklarında hareket bozukluklarını kötüleştirmede, aksine motor belirtilerde düzelmeler görüldüğü bildirilmiştir (Moellentine ve ark. 1998, Poewe ve Seppi 2001). PH depresyonunda kullanılan EKT'nin en sık görülen yan etkisi, konfüzyonel durumlardır. Geçici deliryum gibi ruhsal durum değişiklikleri de görülebilir, bu durum bazı serilerde %5 oranında bildirilmektedir (Figiel ve ark. 1991). PH ile birlikte görülen depresyonun tedavisinde EKT'nin rutin kullanımı konusunu önerebilmek için kapsamlı ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır (Figiel ve ark. 1991). Bu tedavi hem depresyon, hem de parkinsoniyen motor özelliklerin tedavisinde yarar sağlayabilir. EKT'nin parkinsoniyen belirti ve bulgulara geçici ve hızlı bir düzelme sağlayabilmesine karşın, hastalar depresif belirtilerin kalıcı tedavisinden daha çok mutlu olmaktadır (Olanow ve Koller 2001, Fall ve ark. 2000, Mendis ve ark. 1999, Okun ve Watts 2002).

c) Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS): TMS depresyon ve dirençli depresyon tedavisinde henüz deneme aşamasında olan bir tedavi yöntemidir. TMS'nin EKT ye oranla etkisinin ne olduğu, hangi hastaların bu tedavi için uygun olduğu net olarak bilinmemesine karşın, TMS'nin EKT ye göre en büyük avantajı nöbet oluşturmaması ve bilişsel yetersizliklere neden olmamasıdır. TMS tedavi edici etkisini, beyindeki monoamin seviyelerinde değişiklikler yapması ile gösterir (Mally ve Stone 1999). Buna karşın, PH'daki etkisi ve etki mekanizması henüz yeterince bilinmemektedir (Kurokawa ve Yuasa 2000, George ve ark. 1996, Marchese ve ark. 2000, Frengi ve Pascual 2005, Doksat ve Aslan 2006).

2. Farmakolojik Tedaviler:

PH ile birlikte görülen depresyonun, hastalık süreci ile ilişkili nörotransmitterlerdeki değişimlerle ilgisi

olduğu için sıklıkla farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Sistematik klinik çalışmaların eksikliğine karşın, PH depresyonunun farmakolojik tedavisi ile ilgili üç ana soru önem taşımaktadır (Allain ve ark. 2000). 1- antidepresanlar parkinsoniyen belirtileri başlatır veya artırır mı? 2- antidepresanların bu durumda kullanılmaları yeterince güvenli midir? 3- antidepresanlarla antiparkinsoniyen ilaçlar arasında klinik olarak anlamlı olabilecek olumsuz etkileşimler var mıdır? Antidepresanların PH ile birlikte görülen depresyonda yaygın olarak kullanılıyor olmalarına karşın etkinlik ve güvenilirliklerine ilişkin bilgiler sınırlıdır (Hauser ve Zesiewicz 1997).

a) Trisiklik Antidepresan İlaçlar (TSA): TSA grubu ilaçlar, bu hastalarda en çok kullanılan antidepresan ilaç gruplarından biridir (Hauser ve Zesiewicz 1997). İmipramin klinik pratikte test edilen ilk antidepresandır. Bu gruptaki ilaçlardan amitriptilin'in sedatif özelliğinden dolayı uyku bozukluğu olan hastalarda belirgin bir avantajı vardır. Parkinson depresyonunda en çok kullanılan TSA grubu ilaçlar klomipramin, imipramin, amitriptilin'dir. Bu ilaçların etkinlik ve güvenilirlik profilleri açısından belirgin bir farklılıklarının olmadığı belirtilmektedir (Koller ve ark. 1994). Hastaların anksiyete ve uyku bozukluğu varsa TSA'dan belirgin olarak fayda görebilmektedirler (Poewe ve Seppi 2001). Nortriptilin daha düşük antikolinerjik potansiyele sahip olması açısından iyi bir seçenek olabilir; amitriptilin kadar sedatif etkisi olmasa da, yatmadan önce verildiğinde uykuyu düzene sokabilir (Koller ve ark. 1994). TSA grubu antidepresan ilaçlar PH olan depresyon hastalarında etkili olmalarına karşın, özellikle yaşlı hastalarda ciddi düzeyde yan etki potansiyeline sahiptir (Strang 1965, Laitinen 1969, Andersen ve ark. 1980, Preskorn 1983). TSA'nın en sık görülen yan etkileri arasında kardiyak iletiminde yavaşlama, aritmi, takikardi (Preskorn 1983), hezeyan, bilişsel bozukluklar, kabızlık (Burn 2002), glokom, idrar retansiyonu, paralitik ileus, görme bulanıklığı, tremor (Cummings 1999), psikoz, sedasyon ve sersemlik sayılabilir. Dolayısı ile bu hastalarda TSA grubu antidepresan ilaç kullanırken yakın takip gerekmektedir (Dunbar 1995). Yüksek dozda kullanılan bir ilacın ani kesilmesi bu hastalarda disotonomi, anksiyete, panik gibi çekilme belirtilerine neden olabilir (Poewe ve Seppi 2001). Bütün bu nedenlerden ötürü yaşlı hastalarda TSA kullanırken dikkatli olunmalıdır (Cummings 1999).

b) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): TSA grubu ilaçlarla birlikte SSRI grubu antidepresan ilaçlar son zamanlarda PH ile birlikte görülen depresyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır

(Poewe ve Seppi 2001, Wichowicz ve ark. 2004). SSRI grubu antidepresan ilaçlar depresyon tedavisinde 15 yıldan beri sıklıkla kullanılmaktadır (Edwards ve Anderson 1999). Sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, sertralin ve paroksetin yaygın olarak reçete edilen SSRI grubu antidepresan ilaçlardır (Burn 2002). Son zamanlarda depresyon tedavisinde kullanımı giderek artan diğer bir ilaç da essitalopram'dır. SSRI grubu antidepresanların popülerite kazanmasının nedenleri arasında ciddi düzeydeki yan etki sıklığının azlığı, geniş terapötik aralığı, günde tek doz alınması ve hasta uyumunun iyi olması gibi özellikleri sayılabilir (Preskorn 1983, Auster 1992). PH'da SSRİların etkinlik ve güvenilirliğini gösteren kontrollü klinik çalışmalar olmamasına karşın, çok sayıda açık çalışma ve vak'a bildirimleri bulunmaktadır (Hauser ve Zesiewicz 1997, Dogu 2002, Meara ve Hobson 1998, Tesei 2000). Motor ossilasyonları olmayan 16 PH depresyonunda yapılan 8 hafta süren bir açık çalışmada (Bayülkem ve Torun 2002a) 25-50 mg/gün dozunda sertralin'in depresyon tedavisinde etkili ve güvenli olduğu saptanmış, başlangıç ve son vizitte BDE, HDDÖ ile ölçülen depresyon skorlarında anlamlı düzeyde düzelmeler bildirilmiştir. Bu çalışmada 3 hastada mide bulantısı ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler görülmüştür. Hastaların günlük yaşam aktiviteleri, Birleştirilmiş Parkinson Değerlendirme Ölçeği (UPDRS) toplam ve alt ölçek puanları, Hoehn ve Yahr (H+Y) evrelerinde anlamlı değişiklik bildirilmemiştir. SSRİlarda sıklıkla görülen yan etkiler arasında bulantı, terleme, cinsel işlev bozuklukları ve tremor sayılabilir (Edwards ve Anderson 1999). PH olan depresyon hastalarında BOS'daki 5-HIAA seviyeleri düşük düzeyde saptanmıştır. SSRI grubu ilaçlar karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi aracılığıyla metabolize olmakta ve bu sistem aracılığı ile metabolize olan diğer ilaçlarla kompetitif inhibisyona girmekte ve toksisite riskini artırabilmektedir. SSRİlar özellikle eksojen maddelerin oksidatif metabolizmalarından sorumlu olan ksenobiyoetik enzimleri ile kompetitif inhibisyona girmektedir (Stoudemire 1995). Bu ilaçları kullanırken ana izoenzimlerden biri CYP 2D6'dır. Bu izoenzim haloperidol, perfenazin, tioridazin, TSA grubu antidepresanlar, kodein, bazı beta-blokerler, tip 1-C antiaritmikler, met-hamfetamin ve fenitoin gibi ilaçların metabolize edilmesinde de önemli görevler üstlenmektedir (Stoudemire 1995). SSRI grubu antidepresanlar içinde sertralin ve sitalopram, fluoksetin ve paroksetine oranla daha az oranda CYP 2D6 ile kompetitif inhibisyona girmekte ve daha az toksisite riski taşımaktadır (Slaughter ve ark. 2001). SSRI grubu antidepresanlarla mono-

amin oksidaz tip-B inhibitörü (MAO-B) olan selegelin arasındaki etkileşim "serotonin sendromuna" neden olabilir. Serotonin sendromu hezeyan, konfüzyon, hipomani, stüpor gibi ruhsal değişimler ve miyoklonus, tremor, yüksek ateş, üşüme, titreme ve ishâl gibi belirtilerle karakterize olan bir durumdur (Burn 2002, Poewe ve Seppi 2001, Weiss 1995, Finley 1994). Yüksek doz selegelin hem MAO-A hem de MAO-B'yi spesifik olmayan bir şekilde engeller. Klinik pratikte, düşük doz selegelin PH tedavisinde kullanılır ve anlamlı etkileşimleri göreceli daha azdır (Mc Donald ve ark. 2003). SSRI ilaçların motor etkileri ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Bazı araştırmalarda SSRI kullanımından sonra parkinsoniyen motor belirtilerde artış olduğu (Cervolito ve ark. 2000, Tesi ve ark. 2000, Jimenez-Jimenez ve ark. 1995, Steur 1993) fakat bunun sık olmadığı (Bouchard ve ark. 1989, Suchowersky ve Vries 1990) belirtilirken, diğer bazı araştırmalarda ise bu grup ilaçlarda böyle bir etkinin olmadığı bildirilmektedir (Hauser ve Zesiewicz 1999, Caley ve Friedman 1992, Montastruc ve ark. 1995, Bayülkem ve Torun 2002). Kapsamlı bir retrospektif bir çalışmada, SSRİlerle ile tedavi edilen 58 PH'lı hastanın 4 tanesinde motor belirtilerde artış saptanmıştır (Richard ve ark. 1999). Ayrıca, yapılan bir incelemede, 49 uzmanın %43'ü SSRİlerin motor disfonksiyonları kötüleştirdiğine ilişkin gözlemlerini ifade etmişlerdir (Richard ve Kurlan 1997). Buna karşın, L-dopa'nın sebep olduğu diskinezilerde fluoksetin'in yararlı olduğuna dair açık gözlemsel raporlar bulunmaktadır (Durif ve ark. 1995). PH depresyonunda kullanılan SSRI dozu ile depresyonu olan ama PH'sı olmayan hastalardaki SSRI dozu genellikle aynıdır (Burn 2002).

c) Monoamin Okidaz İnhibitörleri (MAOI): MAO inhibitörlerinin iki alt tipi bulunmaktadır: MAO-A (örn. moklobemid), serotonin ve noradrenalin metabolizmasını engellerken, MAO-B (örn. selegelin), dopamin metabolizmasını engeller (Cummings ve Masterman 1999). MAO-A inhibisyonu genellikle depresyon tedavisinde kullanılır. PH depresyonunda, dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik beyin sapı yükselen sistemlerini içeren nörokimyasal eksiklikler olduğuna yönelik hipotezler sonucunda MAO-A inhibitörleri kullanılmaktadır (Hornykiewicz 1982, Javoy ve Agid, 1980, Mayeux 1992, Mayeux ve ark. 1984). PH depresyonunda moklobemid ve selegelin kombinasyonun ve moklobemid monoterapisinin Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde (HDDÖ) belirgin düzelme olduğu gösteren bir adet randomize klinik çalışma bulunmaktadır (Steur ve ark. 1997). Bu çalışmada moklobemid selegelin kombinasyonu, mok-

lobemid monoterapisine oranla belirgin bir düzelme göstermiştir. PH depresyonunda kullanılan moklobemid'in en sık bildirilen yan etkileri uyku düzensizliği, huzursuzluk, bulantı, kusma, tremor ve hipotansiyondur. Moklobemid ve TSA kombinasyonu ciddi düzeyde serotonin sendromu benzeri yan etkiler hâttâ ölümlerle sonuçlanan durumlar ortaya çıkarabileceği için kontrendikedir (Poewe ve Seppi 2001). MAO-B inhibitörü olan selegelin'in etki mekanizmasının beyindeki dopamin konsantrasyonunu arttırmak olduğu düşünülmektedir. PH depresyonunda selegelin'in antidepresan etkisine yönelik çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (Mayeux ve ark. 1984, Mann ve ark. 1989, Lees ve ark. 1977, Ritter ve Alexander 1997). Yapılan çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada, selegelin'in 10 mg/gün gibi düşük dozlarda anlamlı düzeyde antidepresan etki göstermemesine karşın, yüksek dozlarda plaseboya oranla HDDÖ'de anlamlı düzelme gözlemlenmiştir (Mann ve ark. 1989). Buna karşın yapılan çift-kör plasebo kontrollü başka bir çalışmada selegelin tedavisinin plaseboya oranla depresyonda anlamlı düzelme göstermediği görülmüştür (Lees ve ark. 1977). Antidepresan aktivite için selegelin'in yüksek dozda kullanılması gerekmektedir. Yüksek dozlarda selegelin'e daha az selektif olmakta ve MAO-A inhibisyonu göstermektedir (Silver ve Yudofsky 1992).

d) Yeni kuşak antidepresanlar: Yeni kuşak antidepresanlar karma serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri [venlafaksin], sadece noradrenerjik geri-alım inhibitörleri [reboksetin] (Lemke 2000), ve santral alfa-2 adrenerjik otoreseptör ve heteroreseptörü olan mirtazapin'dir (Poewe ve Seppi K 2001). Tek olguya dayanarak, sonuç çıkarmak zor olmasına rağmen (Burn 2002), mirtazapin'in daha önce kronik levodopa tedavisi ile stabilize olan bir hastada mirtazapin'in psikoza tetiklediğini ilişkin olgu sunumu bulunmaktadır (Normann ve ark. 1997). Yeni kuşak antidepresanlar SSRI, TSA ve MAOI'den etki mekanizması yönünden farklıdır (Poewe ve Seppi K 2001). Bu ilaçlar henüz PH depresyonunda sistematik olarak çalışılmamışlardır. TCAs ve SSRİs grubu ilaçlara karşı bazı avantajları vardır. Örneğin mirtazapin antidiskinetik özelliklere sahiptir. Fakat bu antidepresanların PH depresyonunda etkililiği ve güvenilirliği için çift-kör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Venlafaksin'nin PH depresyonunda etkinlik ve güvenilirliği 14 hasta üzerinde yapılan açık bir çalışmada gösterilmiştir. Venlafaksin ilk 7 gün 37.5 mg/gün dozunda verilmiş, çalışmanın geri kalanında 75 mg/güne çıkılmıştır. 8 hafta sonra Beck (BDE) ve Hamilton (HDDÖ) depresyon derecelendirme ölçeklerinde baş-

langıca oranla istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler görülmüştür. 4 hastada görülen gastrointestinal yan etkiler dışında ki bu yan etkiler geçici ve hastaların tolere edebileceği yan etkilerdi, venlafaksin oldukça iyi tolere edilmiştir. Bu çalışmada H+Y ve UPDRS skorlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Bayülkem ve Torun 2002b). Zayıf dopamin ve noradrenerjik geri alım inhibitörü olan bupropion ile yapılan bir çalışmada 12 hastanın 5'inde depresyon düzelmiştir (Goetz ve ark. 1984).

e) Levodopa and dopamine agonistleri: Levodopa ve dopamin agonistleri bâzen antidepresan olarak kullanılmaktadır ve bu durum çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Jouvent ve ark. 1983, Mayeux 1990, Wahrens ve Gerlach 1981, Rectorova 2003). Ancak, bazı çalışmalar bu bulguları desteklememektedir (Nattes 1997, Corrigan ve ark. 2000). Levodopanin duygudurumu ve anksiyeteyi plaseboya oranla belirgin olarak düzelttiği görülmüştür (Maricle 1995). Bu bulgular, özellikle fluktuasyonlu PH olmak üzere daha önce yapılmış ideâl dopaminerjik tedavinin, başarılı bir depresyon tedavisi için de gerekli olduğunu göstermektedir (Poewe ve Seppi 2001). Yapılan bir çalışmada yüksek doz bromokriptin'in (85-220 mg/gün) PH da görülen depresif belirtileri düzelttiği görülmüştür (Jouvent ve ark. 1983). Pramipeksol, dopamin D2 ve D3 reseptörlerine yüksek afinitesi olan non-ergotamin-benzotiazol dopamine reseptörü agonistidir. Bu ilâcın PH depresyonunda etkili bir antidepresan olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Armin ve ark. 1997, Barone ve ark. 2006). Pramipeksol'ün günlük 1-5 mg dozunda kullanıldığında antidepresan etkisinin olduğu belirtilmektedir (Corrigan ve ark. 2000). Dopamin agonistlerinin antidepresan etkisi birçok çalışmada test edilmiştir (Bouckoms ve Mangini 1993, Nattes 1997, Izumi ve ark. 2000).

SONUÇLAR VE YORUM

PH depresyonu birçok boyutuyla çalışılmış ve depresyon tedavisinde birçok ilâç kullanılmaktadır. Bu güne kadar yan etkisi olmayan herhangi bir ilâç geliştirilememiştir. Bu bağlamda aşağıdaki sorular önem kazanmaktadır:

1. PH'da depresyon ya motor belirtilerden önce görülmekte ya da bu belirtilere bir reaksiyon olarak ortaya çıkmaktadır. Her iki durumda da alta yatan etiyopatolojik mekanizma aynı mı yoksa farklı mıdır?
2. PH depresyonu tremor belirtilerinde mi yoksa akinetik-rijit formda mı daha sık görülmektedir.

3. Bilindiği gibi, akinetik rijid formda daha çok bilişsel yıkım ve demans görülmektedir. Acaba depresyon da akinetik rijid formda daha mı sık görülmektedir?
4. Bu soruları cevaplamak ve PH depresyonunun tedavisi için, daha kapsamlı, klinik, genetik, farmakolojik, biyokimyasal ve beyin görüntüleme tekniklerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Allain H, Schuck S, Mauduit N (2000) Depression in parkinson's disease. *BMJ* 320: 1287-1288.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statitcal Manual of Mental Disorders 4th Edition (DSM IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andersen J, Aabro E, Gulman N, Hjelmsted A, Pedersen HE (1980) Antidepressant treatment in Parkinson's disease: a controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's Disease treated with L-dopa. *Acta Neurol Scand* 62: 210-219.
- Armin S, Andreas H, Hermann W, Echard K et al. (1997) Pramipexole, a dopamine agonist, in major depression: antidepressant effects and tolerability in an open label study with multiple doses. *Clin Neuropharmacol* 20: 536-545.
- Auster R (1993) Sertraline: a new antidepressant. *Am Fam Physician* 48: 311-314.
- Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Brocco F, Zappia M, Musch B (2006) Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: A national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 253: 601-607.
- Bayülkem K, Torun F (2002a) Effectiveness of sertraline in treatment of depression with Parkinson's Disease. *Mov Disord*; 17(Suppl 5): 574.
- Bayülkem K, Torun F (2002b) Therapeutic efficiency of venlafaxine in depressive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*; 17(suppl 5): S 75.
- Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571.
- Benazzi F (1997) Parkinson's disease worsened by nefazodone (Letter). *Int J Geriatr Psychiatry* 12: 1195.
- Bouchard RH, Pourcher E, Vincent P (1989) Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiat* 146: 1352-1353.
- Bouckoms A, Mangini L (1993) Pergolide: an antidepressant adjuvant for mood disorders? *Psychopharmacol Bull*; 29: 207-211.
- Burn DJ (2002) Beyond the Iron Mask: Towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord Vol* 17, 3: 445-454.
- Caley CF, Friedman JH (1992) Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J. Clin Psychiatry* 53: 278-282.
- Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A, Dell'Agnello G et al. (2000) Paroxetine in Parkinson's Disease: effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 55: 1216-1218.
- Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE et al. (2000) Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depres Anxiety*; 11: 58-65.
- Cummings JL (1992) Depression and Parkinson's disease: a review.

- ew. *Am J Psychiatry*; 149: 443-454.
- Cummings JL, Masterman DL (1999) Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*; 14: 711-718.
- Damasio AR, Labo-Antunes J, Macedo C (1971) Psychiatric aspects in parkinsonism treated with L-dopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 34: 502-507.
- Dogu O, Sevim S, Metin O (2002) Sertraline in Parkinson's disease. *Bull Clin Psychopharmacol*; 12: 126-129.
- Doksat MK, Aslan S (2006) Tekrarlanan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ve depresyon tedavisi. *Yeni Symposium* 44; 2: 92-99.
- Dunbar GC (1995) Paroxetine in the elderly: A comparative meta-analysis against standard antidepressant pharmacotherapy. *Pharmacology*; 51: 137-144.
- Durif F, Vidaihet M, Bonnet AM, Blin J, Agid Y (1995) Levodopa-induced dyskinesias are improved by fluoxetine. *Neurology*; 45: 1855-1858.
- Edwards JG, Anderson I (1999) Systematic review and guide to selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs*; 57: 507-533.
- Edwards E, Kitt C, Oliver E, Finkelstein J et al. (2002) Depression and Parkinson's disease. A new look at an old problem. *Depres Anxiety*; 16: 39-48.
- Fall PA, Ekberg S, Graneus AK, Graneus G. (2000) ECT in Parkinson's disease dopamine transporter visualised by (123I)-b-CIT SPECT. *J Neurol Transm*; 107:997-1008.
- Figiel GS, Hassen MA, Zorumski C, Krishnan KR et al. (1991) ECT-induced delirium in depressed patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 3: 405- 411.
- Finley PR (1994) Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacologic profiles and potential therapeutic distinctions. *Ann Pharmacother* 28: 1359-1369.
- Frengi F, Pascual-Leone A (2005) Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression in neurologic disorders. *Curr Psychiatry Rep*; 7: 381-390.
- George MS, Wassermann EM, Post RM (1996) Transcranial Magnetic Stimulation: a neuropsychiatric tool for 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 8: 373-382.
- Goetz CG, Taner CM, Klawans HL (1984) Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology*; 34: 1092-1094. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD (1986) Depression in Parkinson's disease: A quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 49: 381-389.
- Hamilton M (1960) A rating for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 23: 56-62.
- Hauser RA, Zesiewicz TA (1997) Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*; 12: 756-759.
- Holcomb HH, Sternberg DE, Heninger GR (1983) Effects of electroconvulsive therapy on mood, parkinsonism and tardive dyskinesia in a depressed patient: ECT and dopamine systems. *Biol Psychiatry*; 18: 865-873.
- Hornykiewicz O (1982) Imbalance of brain monoamine and clinical disorders. *Prog Brain Res*; 55: 419-429.
- Huber SJ, Paulsen GW (1990) Management of behavioural symptoms in parkinson's disease. Koller WC, Paulson GW, editors. *Therapy of parkinson's disease*. NY: Marcel Dekker Inc.
- Huber S, Paulson GW, Shuttelworth EC (1988) Depression in Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*; 1: 47-51.
- Izumi T, Inove T, Kitagawa N et al. (2000) Open pergolide treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *J Affect Disord*; 61: 127-132.
- Javoy-Agid F, Agid Y (1980) Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease? *Neurology*; 30: 1326-1330.
- Jimenez-Jimenez FJ, Tejero J, Martinez-Junquera G, Cabrena-Valdivia F et al. (1994) Parkinsonism exacerbated by paroxetine; *Neurology*; 44: 2406.
- Jouvent R, Abensour P, Bonnet AM, Widlocher D et al (1983) Antiparkinsonian and antidepressant effects of high doses of bromocriptine. An independent comparison. *J Affect Disord*; 5: 141-145.
- Koller WC, Silver DE, Lieberman A (1994) An algorithm for the management of Parkinson's disease. *Neurology*; 44 (Suppl 10): S5-S52.
- Kurokawa K, Yuasa T (2000) Parkinson's disease and depression. *Nippon Rinsho*; 58: 2120-2124.
- Laitinen L (1969) Desipramine in treatment of Parkinson's disease: a placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand*; 45: 109-113.
- Leentjens AF, Verhay F, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink F (2000a) The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales and diagnostic tools for depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*; 15: 644-649.
- Leentjens AF, Verhay FR, Luijckx GJ, Troost J (2000b) The validity of Beck depression rating inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*; 15: 1221-1224.
- Lees AS, Shaw KM, Kohout LS, Stern GM, et al. (1977) Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet*; 2: 791-795.
- Lemke M.R (2000) Reboxetine treatment of depression in Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry*; 61: 871-872.
- Mally J, Stone TW (1999) Improvement in parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci*; 162: 179-184.
- Mann JJ, Aarons SF, Wilner PJ, Keilp JG et al. (1989) A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of deprenyl. A selective monoamine oxidase inhibitor. *Arch Gen Psychiatry* 46: 45-50.
- Marchese R, Trompetto C, Buccolieri A, Abbruzzese G (2000) Abnormalities of motor cortical excitability are not correlated with clinical features in atypical parkinsonism. *Mov Disord*; 15: 1210-1214.
- Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH (1995) Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*; 45: 1757-1760.
- Mayeux R, Stern Y, Rosen J et al. (1981) Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease. *Neurology*; 31:645-650.
- Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams JB (1984) Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's Disease. *Neurology*; 34: 642-646.
- Mayeux R, Stern Y, Williams JBW, et al. (1986) Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*; 142: 756-759.
- Mayeux R (1992) The mental status in Parkinson's Disease. Koller WC, editor. *Handbook of Parkinson's disease*, 2nd Ed. Marcel Dekker Inc, 159-184.
- Mayeux R (2000) Depression in the patient with Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry*; S1 Suppl: 20-23.
- Mc Donald WM, Richard IH, Delong MR (2003) Prevalence, eti-

- ology and treatment of depression in Parkinson's Disease. *Biol Psychiatry*; 54: 363-375.
- Mc Donald WM, Holtzheimer PE, Byrd FH (2006) The diagnosis and treatment of depression in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*, 8: 245-255.
- Meara J, Hobson P (1998) Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*; 13: 622.
- Mendis T, Suchowersky O, Lang A, Gauthier S. Management of Parkinson's disease (1999) A review of current and new therapies. *Can J Neurol Sci*; 26: 89-103.
- Moellentine C, Rummans T, Ahlskog JE, Harmsen WS et al (1998) Effectiveness of ECT in patients with parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 10: 187-193.
- Montastruc JL, Fabre N, Blin O, Senard JM, Rascol O, Rascol A (1995) Does fluoxetine aggravate Parkinson's Disease? A pilot prospective study. *Mov Disord*; 10: 355-357.
- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*; 134: 382-389.
- Nattes JA (1997) Pergolide to augment the effectiveness of antidepressants: closer experience and a small double-blind study. *Ann Clin Psychiatry*; 9: 87-88.
- Normann C, Hesslinger B, Fraunenknecht S, Berger M. et al. (1997) Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressant mirtazapine. *Pharmacopsychiatry*; 30: 263-265.
- Oh JJ, Rummans TA, O'Connor MK, Ahlskog JE (1992) Cognitive impairment after ECT in patients with Parkinson's disease and psychiatric illness. *Am J Psychiatry*; 149: 271.
- Okun M, Watts R (2002) Depression associated with Parkinson's disease: clinical features and treatment. *Neurology*; 58(Suppl.1): 563-570.
- Olanow CW, Koller WC (2001) An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology*; 56(Suppl 5): S52-53.
- Poewe W, Luginger E (1999) Depression in Parkinson's disease: impediments to recognition and treatment options. *Neurology*; 52(Suppl.3): S2-S6.
- Poewe W, Seppi K (2001) Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol*; 248(Suppl 3): 12-21.
- Preskorn SH (1993) Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly. *Am J Med*; 94(Suppl 5A): 2S-12S.
- Rampello L, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Nicoletti F (2002) The SSRI, citalopram improves bradykinesia in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. *Clin Neuropharmacol*; 25: 21-24S.
- Ranaux D (2000) Dépression et maladie Parkinson. *Encéphale*; 26(spec No:3): 22-26.
- Rectorova I, Rektor I, Bares M et al. (2003) Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *European J Neurology*; 10: 399-406.
- Richard IH, Kurlan R (1997) A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology*; 49: 1168-1170.
- Richard IH, Maughn A, Karlan R (1999) Do serotonin reuptake inhibitor antidepressants worsen Parkinson's disease? A retrospective case series. *Mov Disord*; 14:155-157.
- Ritter JL, Alexander B (1997) Retrospective study of selegiline-antidepressant drug interactions and a review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*; 9: 7-13.
- Sano M, Stern Y, Williams J, et al.(1989) Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. *Arch neurology*; 46: 1284-1286.
- Santamaria J, Tolosa E, Wallés A (1986). Parkinson's disease with depression; a possible subgroup of idiopathic Parkinsonism. *Neurology*; 96: 1130-1133.
- Sawabini KA, Watts RL (2004) Treatment of depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*; 10(Suppl 1): S37-S41.
- Schiffer RB, Kurlan R, Robin A, et al (1998) Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*; 145: 1020-1022.
- Silver JM, Yudofsky SC (1992) Drug treatment of depression in Parkinson's disease: Neurobehavioral Aspects, edited by Huber SJ, Cummings JL. New York: Oxford University Press, 240-254.
- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE. et al. (2001) Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 13: 187-196.
- Starkstein SE, Preziosi TJ, Balduc PL, Robinson RG (1990) Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*; 178:27-31.
- Stein EN (1993) Increase of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurology*; 43: 211-213.
- Stein EN, Ballering LA (1997) Moclobemide and selegiline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 63: 547.
- Stoudemire A (1995) New antidepressant drugs and the treatment of depression in the medically ill patient. *Psychiatr Clin North Am*; 19: 495-514.
- Strang RR (1965) Imipramine in treatment of Parkinsonism: a double-blind placebo study. *BMJ*; 2: 33-34.
- Stefanova E, Potrebic A, Ziropadja L, maric J, Ribaric I, Kostik VS (2006) Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci* (Article in press)
- Suchowersky O, de Vries JD (1990) Interaction of fluoxetine and selegiline. *Can J Psychiatry*; 53: 571-573.
- Tanberg E., Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL (1996) The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch. Neurol*; 53: 175-179.
- Tesei S, Antonini A, Canesi M, Zecchinelli A et al. (2000) Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: A prospective study. *Mov Disord*; 15: 986-989.
- Tom T, Cummings JL (1998) Depression Parkinson's disease. Pharmacological characteristics and treatment. *Drugs Aging*; 12: 55-74.
- Waehrens J, Gerlach J (1981) Bromocriptine and imipramine in endogenous depression: a double-blind controlled trial in out-patients. *J Affect Disord*; 3: 193-202.
- Ward C, Stern GM, Pratt RT, Mc Kenna P (1980) Electroconvulsive therapy in parkinsonian patients with the "on-off" syndrome. *J Neurol Transm*; 49: 133-135.
- Warsh GG, Markham CH (1973) Does levodopa affect depression and psychopathology in parkinsonian patients? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 36: 925-935.
- Weiss DM (1995) Serotonin syndrome in Parkinson's disease. *J Am. Board Fam. Pract.* 8: 400-402.
- Wichowicz H, Slawec J, Derejko M (2004) Parkinson's disease and depression: comorbidity, signs, etiology, clinical implications. *Przegl Lek*; 20: 418-422.
- Young RC, Alexopoulos GS, Shamoian CA (1985) Dissociation of motor response from mood and cognition in a parkinsonian patient treated with ECT. *Biol psychiatry*; 20: 566-569.